

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° 94

Travail du Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté : Prof. PAVIOT

LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES
DANS LES
RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES
ET AU COURS DES
INJECTIONS RÉPÉTÉES
D'ALBUMINOÏDES

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 27 Juin 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre CROIZAT

Interne des Hôpitaux de Lyon

Préparateur-adjoint au Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté

Né à LYON (Rhône), le 21 Janvier 1898



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1927

LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES
DANS LES RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES
ET AU COURS
DES INJECTIONS RÉPÉTÉES D'ALBUMINOIDES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° 94

Travail du Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté : Prof. PAVIOT

LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

DANS LES

RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES

ET AU COURS DES

INJECTIONS RÉPÉTÉES

D'ALBUMINOÏDES

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 27 Juin 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre CROIZAT

Interne des Hôpitaux de Lyon

Préparateur-adjoint au Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté

Né à LYON (Rhône), le 21 Janvier 1898



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1927

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ.
 Doyen M. J. LEPINE.
 Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), ROQUE
PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	PIC
	TIXIER
	BERARD
Clinique obstétricale et Accouchements	X.
Clinique ophtalmologique	ROLLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NICOLAS
Clinique neurologique et psychiatrique	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des enfants	MOURIQUAND
Clinique des maladies des femmes	VILLARD
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LANNOIS
Clinique des maladies des voies urinaires	ROCHET
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	NOVE-JOSSERAND
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	CLUZET
Chimie biologique et médicale	HUGOUNENQ
Chimie organique et Toxicologie	MOREL
Matière médicale et Botanique	BRETIN
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	GUIART
Anatomie	LATARJET
Histologie	POLICARD
Physiologie	DOYON
Pathologie Interne	COLLET
Pathologie et Thérapeutiques générales	CADE
Anatomie pathologique	PAVIOT
Chirurgie opératoire	PATEL
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	ARLOING (F.)
Médecine légale	ETIENNE-MARTIN
Hygiène	COURMONT (P.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	SAVY
Pharmacie,	LEULIER

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	ROUBIER	DUNET	DUFOURT.
TRILLAT	FAVRE	CHALIER	DUMAS.
SARVONAT	BONNET	CHALIER (André)	GABRIELLE.
FLORENCE (G.)	RHENTER	CHALIER (Joseph)	MANCEAU.
ROCHAIX	MAZEL	NOEL	MARTIN (Joseph).
CORDIER (V.)	SANTY	CHEVALLIER.	ROCHET (Ph.).
		DEVIC.	WERTHEIMER.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PAVIOT, président ; SAVY, assesseur

FAVRE et MARTIN, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation



A MON PÈRE, LE DOCTEUR CROIZAT

En hommage de respectueuse
admiration pour son dévouement
professionnel.

A MA MÈRE

A MON COUSIN LE PROFESSEUR NOVE-JOSSERAND

En reconnaissance de tous les
sages conseils qu'il nous a prodigés.

A MES AMIS

**A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR PAVIOT**

Il a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire. Nous le remercions de toutes les facilités de travail que nous y avons trouvées et nous le prions d'accepter l'hommage de notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY

Pendant un an nous avons eu l'honneur de le seconder au cours de ses démonstrations anatomo-pathologiques et nous avons pu profiter de ses lumineuses leçons. Qu'il accepte l'expression de nos hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FAVRE

Nous aurons eu l'honneur de terminer notre internat dans son service et pu apprécier son enseignement original et fructueux.

Qu'il reçoive ici l'assurance de notre respectueux attachement et de notre entier dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J.-F. MARTIN

Il nous a prodigué sans compter les conseils au laboratoire et nous avons toujours admiré l'enthousiasme et la clarté de son enseignement. Qu'il accepte l'expression de notre profonde et respectueuse sympathie.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MM. LE PROFESSEUR NOVE-JOSSERAND,
LE DOCTEUR LYONNET,
LE DOCTEUR BOUCHUT.

Externat :

MM. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DURAND,
— VILLARD,
— TIXIER,
— AGRÉGÉ DUMAS,
— AGRÉGÉ ROUBIER,
— TEISSIER (*in memoriam*).

Internat :

MM. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUMAS,
LE DOCTEUR NOVE-JOSSERAND,
LE DOCTEUR GOYET,
LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LAROYENNE,
LE PROFESSEUR CADE,
LE DOCTEUR GARDERE,
LE DOCTEUR BOUCHUT,
LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FAVRE.

A MES MAÎTRES
DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES
DANS LES REACTIONS ANAPHYLACTIQUES
ET AU COURS
DES INJECTIONS REPETÉES D'ALBUMINOÏDES

INTRODUCTION

Autant la littérature médicale est riche en considérations sur la pathogénie, la physiologie ou la clinique des accidents anaphylactiques, autant elle est pauvre en descriptions histo-pathologiques. L'étude des modifications cytologiques des organes, au cours des réactions anaphylactiques, a été particulièrement délaissée, et il faut remonter à 1907 pour trouver un travail d'ensemble de *Gay et Southard*, dont les conclusions d'ailleurs furent battues en brèche dès l'année suivante par *Rosenau et Anderson*. Aussi, avec notre Maître, le Professeur agrégé J.-F. Martin, avons-nous cru intéressant de reprendre l'étude des phénomènes cytologiques au cours des manifestations anaphylactiques, en nous basant sur les méthodes modernes d'analyse du chondriome. Nous nous sommes adressés au parenchyme hépatique, un des mieux connus quant à son appareil mitochondrial.

Nous avouons nous être heurtés à de grosses difficultés du point de vue tant de la physiologie expéri-

mentale que de la technique histologique, enfin de l'analyse des lésions souvent délicates et demandant une critique expérimentale sévère. Nous nous excusons d'avoir apporté dans leur exposé des données peut-être trop mathématiques, mais qui nous ont semblé nécessaires pour établir des comparaisons plus exactes dans l'étude de lésions toujours assez discrètes.

Cependant l'étude cytologique n'a pas été l'unique objet de ce travail, le mode de réaction du tissu interstitiel et les infiltrations inflammatoires, au cours des phénomènes anaphylactiques et des injections d'albuminoïdes, ont également retenu notre attention; problèmes qui, sous l'impulsion de M. Feuillie, ont suscité des recherches récentes et sont encore l'objet de vives discussions. Au cours de nos expériences, il nous a semblé que le poumon, en particulier dans les chocs en série par voie intraveineuse, se comportait de façon spéciale et différait des autres viscères dans son processus réactionnel toujours plus intense.

Dans les chapitres qui suivent, nous avons ainsi divisé notre travail : Une première partie est réservée à un aperçu général des études parues sur l'anatomie pathologique des réactions anaphylactiques et des effets consécutifs aux injections répétées d'albuminoïdes (exception faite pour les protéiques toxiques d'emblée). Cette partie de l'ouvrage, dans un premier chapitre, a traité strictement au mécanisme physiopathologique des lésions au cours des accidents anaphylactiques, sans envisager l'agent, ni les phénomènes physico-chimiques provocateurs. Puis succède un

deuxième chapitre concernant l'anatomie pathologique proprement dite dans le choc anaphylactique. Enfin, au cours d'un troisième chapitre, il est traité des lésions anatomiques dans la maladie du sérum et au cours des injections répétées d'albuminoïdes. Suit un court exposé des observations humaines de chocs avec autopsie.

La deuxième partie de ce travail est consacrée à nos recherches expérimentales. Après un bref énoncé de technique, sont envisagés les constatations concernant le parenchyme hépatique et sa cellule, et enfin les faits observés au niveau du rein, de l'intestin et du poumon.

Nombreux sont les conseils qui nous ont éclairé au cours de ce travail. Notre Maître, M. le Professeur Paviot, a bien voulu s'y intéresser avec sa coutumière bienveillance, et cette étude est une œuvre de son laboratoire. M. le Professeur agrégé J.-F. Martin a été l'animateur de nos recherches et nous a fait bénéficier de sa grande expérience histo-pathologique. M. le Professeur agrégé P. Noël nous a, avec toute sa compétence, aidé à interpréter les altérations du chondriome hépatique.

Nous devons à M. le Docteur Péhu, médecin des hôpitaux, de très utiles renseignements bibliographiques, et à M. le Docteur Langeron, médecin des hôpitaux, la technique du choc expérimental.

Nos amis, le Docteur J. Dechaume et le Docteur P.-P. Ravault, nous ont donné d'utiles conseils dans nos examens histologiques.

Nous remercions nos camarades Brunat et Bouco-

mont, internes des hôpitaux, pour l'aide précieuse de leurs traductions de langue anglaise, et M. le Docteur Spassitch pour ses indications bibliographiques.

Enfin, Madame Royer a bien voulu se charger avec son talent habituel, des dessins microscopiques qui illustrent le texte.

PREMIÈRE PARTIE

***Etude générale des lésions anatomo-
pathologiques dans les réactions
anaphylactiques et au cours des
injections répétées d'albuminoïdes.***

CHAPITRE PREMIER

Physiologie pathologique

Les troubles accompagnant le choc anaphylactique ont donné lieu à des théories explicatives très diverses, soit par la définition de l'agent provocateur, soit par le mécanisme physio-pathologique de son action.

L'agent provocateur a été considéré d'abord comme un toxique chimique dû à l'action réciproque d'une substance, formée dans le sang ou dans les cellules, à la suite de l'injection sensibilisante, et de l'antigène réinjecté au cours de l'injection déchaînante. Ce produit nocif a été appelé de noms divers : apotoxine par Richet (résultat de la combinaison de la toxogénine et l'antigène), anaphylatoxine par Friedberger (Sérum anaphylactisé + sérum inoculé = précipité qui serait l'anaphylatoxine). Pour Bordet, l'alexine se combine avec le complexe antigène — anticorps donnant l'anaphylatoxine.

Auguste Lumière a fait intervenir la notion nouvelle physicochimique de floculation colloïdale à la base des déterminations de l'intoxication anaphylactique.

Quant à Besredka, pour ne pas préjuger de la nature exacte de l'agent causal, il admet une sensibilisigène agissant sur une sensibilisine. La rapidité de la rencontre caractériserait le phénomène de choc anaphylactique.

Quant au mécanisme d'action de la cause anaphylactique et le lieu anatomique de son déclenchement, là encore de nombreuses hypothèses ont été proposées. Elles pourraient se classer en théories centrales et en théories locales.



Les THEORIES CENTRALES considèrent les centres nerveux comme le *primum movens* du choc.

Ch. Richet s'exprime ainsi dans son livre :

« Tous les symptômes de l'anaphylaxie montrent
« qu'ils se ramènent essentiellement à une intoxication
« aiguë du système nerveux. C'est la conclusion
« à laquelle, dès le début de mes travaux, en 1902,
« j'étais arrivé, en voyant l'abaissement de la pression
« artérielle, l'incoordination motrice, le coma
« des chiens frappés par l'injection anaphylactisante
« déchaînante. » D'autre part, les expériences réalisées avec Belin le confirmèrent dans cette opinion : tels les faits d'anaphylaxie passive *in vitro* obtenus avec le mélange de cerveau d'animaux anaphylactisés et de l'antigène. Enfin Besredka et Roux mon-

trèrent que l'anaphylaxie aiguë fait défaut chez l'animal anesthésié. La réaction anaphylactique, par ailleurs, n'est jamais aussi rapide et aussi intense qu'elle ne l'est par la voie crânienne juxta-cérébrale. Achard et Flandin, injectant des extraits de centres nerveux et notamment de bulbe, provenant de cobayes morts de choc anaphylactique, déterminèrent chez un autre animal, par voie intracrânienne, des accidents analogues au choc anaphylactique et pouvant entraîner la mort. Au contraire, l'extrait de foie provenant des mêmes cobayes, injecté dans le crâne, quoiqu'à doses plus fortes, ne provoquait pas d'accident.

Etudiant l'anaphylaxie avec les liquides de pleurésies tuberculeuses, Paul Courmont émettait cette idée : « que la pathogénie intime de l'anaphylaxie
« s'explique très bien par une théorie voisine de l'hypo-
« thèse des chaînes latérales d'Ehrlich, les anti-
« corps d'après cet auteur, sont formés par des sor-
« tes de bras récepteurs des différentes cellules de
« l'organisme, se multipliant sous l'influence de l'ar-
« rivée des substances étrangères; ces bras récep-
« teurs seraient aussi produits à l'état libre en très
« grande quantité par l'action répétée de ces subs-
« tances adverses et diffusées dans la circulation san-
« guine, protégeant ainsi l'organisme contre les subs-
« tances spécifiques arrivant dans le sang. Si l'on sup-
« pose que dans l'état d'anaphylaxie ces récepteurs
« restent fixés sur les organes et notamment le sys-
« tème nerveux au lieu de s'en séparer, ou bien ne
« tombent dans la circulation qu'en quantité insuf-

« fisate, on conçoit qu'une introduction nouvelle d'antigène ait pour résultat de porter l'action toxique de ce dernier sur les cellules nerveuses mises en état de réceptivité plus grande par le grand nombre de récepteurs encore fixés sur elles. » Cette théorie a été reprise par Friedberger:

Weichhardt attribue la crise anaphylactique à un trouble osmotique portant sur les centres nerveux de la vie, et dû à une substance pepto-similaire.

Waugan et Wheeler admettent chez le cobaye une hypersensibilité des cellules du centre respiratoire hypersensibilisé, qui serait la cause de la mort par asphyxie.

A. Lumière considère également les centres nerveux comme point de départ du choc. Le floculat exciterait l'endothélium des vaisseaux des centres dans ses terminaisons sensibles et déclancherait la réaction. Il se base sur l'effet plus intense de l'injection intravasculaire ou intracardiaque, sur la suppression du choc par injection d'alcoïne amenant l'anesthésie des terminaisons nerveuses endovasculaires, et enfin sur l'atténuation du phénomène par la ligature des carotides, ou par l'introduction de l'antigène dans le ventricule droit. D'autre part, les floculats colorés, carbone porphyrisé ou bleu de Prusse, se retrouvent dans les capillaires des centres avec de petites hémorragies, si la dose a été rapidement mortelle. Pour des quantités plus faibles, la présence du floculat dans les vaisseaux peut encore être décelée, sans autre trouble apparent qu'une dilatation vasculaire superposable à celle de l'anaphylaxie vraie. L'excitation

brusque des centres nerveux provoque la vasodilatation soudaine des vaisseaux. Le floculat n'agirait pas au niveau de l'endothélium des vaisseaux viscéraux ou périphériques; plus le lieu de l'excitation du sympathique thoraco-abdominal s'éloigne des extrémités vasculaires viscérales, plus l'action des vasodilatateurs devient évidente selon Dastre et Morat. Ainsi s'expliquerait l'effet vasodilatateur sympathique dans le choc; dont le point de départ est au niveau des capillaires des centres.



La physiopathologie du choc est expliquée aussi par des THEORIES PERIPHERIQUES.

A côté des hypothèses précitées mettant au premier rang l'atteinte des centres nerveux, de nombreuses théories trouvent la cause du choc anaphylactique dans des phénomènes d'abord périphériques portant soit sur le système nerveux, soit sur la cellule, soit sur les vaisseaux.

Plusieurs auteurs incriminent les TERMINAISONS NERVEUSES.

Biedl et Kraus ne croient pas à une action directe de l'antigène sur le névraxe. En effet, Rosenau et Anderson remarquent que la narcose à l'éther masque seulement la réaction, mais ne protège pas contre la mort. Reprenant chez le chien les expériences de Besredka, Biedl et Kraus montrent que la chute de tension, qu'ils regardent comme caractéristique du choc, existe quoique atténuée malgré l'anesthésie gé-

nérale et survit au réveil. Les manifestations anaphylactiques seraient dues à une paralysie des appareils vasomoteurs périphériques. L'excitation des centres ne produit rien sur les organes de transmission, tous hors de fonction.

Le territoire du splanchnique est tout particulièrement touché. L'excitation de ses terminaisons périphériques reste sans effet, voire même l'injection d'adrénaline, par contre le chlorure de Baryum agissant sur la musculature lisse des vaisseaux, au delà des terminaisons nerveuses, peut relever la tension au cours du choc.

Nous rapprocherons les idées de Biedl et Kraus la conception d'Arthus sur les phénomènes protéotoxiques. L'hypotension artérielle, entre autre, serait d'origine périphérique vasotonique et non bulbaire centrale; quand on relève la tension artificiellement par le venin de scorpion, après cocaïnisation du bulbe, la séroanaphylaxie amène cependant une dépression. De même la polypnée doit être rapportée à une paralysie des vagues. La protéine toxique n'agit pas sur les éléments du système nerveux central mais bien à la périphérie.

Bouché et Hustin font intervenir également dans le déclenchement du choc le sympathique local dans leur conception du choc vaso-trophique; analysant le choc sérique léger chez l'homme, ils considèrent que le choc anaphylactique se révèle « par des phénomènes qui se produisent au niveau de la peau à l'endroit injecté et par des phénomènes en profondeur. « Les réactions locales sont dues à une perturbation « apportée au fonctionnement spontanée des tissus

« par l'action d'un complexe résultant de la rencon-
« tre de l'antigène introduit avec les anticorps pré-
« sents dans les cellules et dans le sang. Tous les
« organes sont chargés d'anticorps de même façon
« que le tissu cellulaire et cutané. L'antigène injecté
« étant en partie absorbée par la circulation géné-
« rale, le complexe-anticorps sera formé partout ».

Bouché et Hustin font ressortir ensuite les analogies entre les phénomènes cutanés et profonds. « L'injec-
« tion déchaînante provoque à l'endroit injecté une
« sorte d'inflammation caractérisée par deux périodes. La première, trahie par le liseré inchémique
« qui entoure la zone d'érythème et précédant l'extension de celle-ci, est due à une vaso-constriction
« commandée par le système nerveux sympathique.
« La deuxième période se manifeste par deux phénomènes, le premier la vasodilatation est due à une
« excitation active des vaso-dilatateurs, qui dépendent du système nerveux parasympathique ou autonome. (L'action de l'adrénaline faisant disparaître la vasodilatation, agissant sur les nerfs vaso-
« constricteurs indique qu'il ne s'agit pas d'une paralysie des vaso-constricteurs). Le deuxième phénomène, l'œdème local, ne peut s'interpréter comme
« une conséquence de la vasodilatation. En effet, il
« peut être étendu et intense alors que la vasodilatation est réduite ou absente, et réciproquement. »

Dans les réactions généralisées, d'ailleurs, l'œdème se montre en des endroits où aucune vasodilatation ne l'a précédé ni accompagné. L'œdème est dû plutôt à une excitation du trophisme cellulaire aboutis-

sant à une sécrétion abondante, et précisément sous l'influence de l'excitation du système nerveux autonome local. Les auteurs remarquent qu'à la période d'œdème, le sang veineux a l'aspect rutilant comme celui des glandes salivaires après excitation de la corde du tympan. Ils aboutissent à cette conclusion que la réaction anaphylactique locale se réduit à une phase vasculaire ou sympathique suivie d'une autre trophique (autonome ou para-sympathique). Ils remontent ensuite au trouble profond et en montrent l'analogie avec les modifications locales. Le trouble profond passe également par deux phases, la première est la crise sanguine caractérisée par des variations alternantes du nombre des leucocytes dans les veines et dans les capillaires, sans modification de leur nombre total circulant. Ces variations seraient explicables par la vasoconstriction spasmodique sous l'influence du système nerveux sympathique. Dans la deuxième phase du trouble profond, le nombre des leucocytes augmente par hyperactivité des organes hématopoétiques, comme il se produit après une injection de pilocarpine. Les auteurs observent également des gonflements ganglionnaires. Ils comparent cette hyperactivité des organes hématopoétiques à l'hyperactivité des cellules qui produit l'œdème de la réaction locale. L'hypocoagulabilité du sang serait la preuve d'une sécrétion anormale d'antithrombine. Là encore la pilocarpine excitant du para-sympathique peut provoquer cette hypocoagulabilité avec leucocytose intense.

L'augmentation du taux des matières protéiques

contenues dans le sérum sanguin et le relèvement de l'index réfractométrique indiquent que les tissus déversent rapidement dans la circulation une quantité importante de matières protéiques, phénomène analogue à la sécrétion glandulaire. Tout cela équivaut « à une excitation rapide importante du trophisme cellulaire dans de multiples organes ». Bouché et Hustin rappellent des données expérimentales en faveur de leur théorie. Launay dans une communication à la Société de Biologie en 1912 a montré que le cœur d'un cobaye sensibilisé isolé et irrigué par du sérum de bœuf, réagit autrement que le cœur d'un animal neuf. Aussitôt après l'irrigation du sérum déchainant, les battements cardiaques se précipitent, puis bientôt s'espacent et gagnent en amplitude. Cette dernière phase débute brusquement et s'étend plus longtemps que la première. Si l'organe succombe les contractions s'espacent et s'affaiblissent; s'il résiste, elles reprennent progressivement leur allure normale. Les contractions précipitées, enregistrées par des courbes, sont la résultante d'une excitation des nerfs sympathiques; la deuxième période, à contractions ralenties et amples, est la conséquence d'une excitation du parasympathique local.

Dale, dans un numéro du *Journal of Pharmacologie and experimental therapeutic* » de 1912, observe également les deux phases sur l'utérus isolé d'un cobaye sensibilisé, quand on le plonge dans une solution de Ringer additionnée de Sérum sensibilisant.

Bouché et Hustin rapprochent la réaction anaphylactique des effets du venin de crotale, et ils retrou-

vent les deux phases caractéristiques du phénomène dans la migraine, l'épilepsie, l'hémoglobinurie paroxystique, l'asthme et l'urticaire.

Drouet se rattache à l'opinion de Bouché et Hustin, tout en se rapprochant des vues de A. Lumière, et, dans un article du *Journal de Médecine de Paris* 1921, est d'avis que le choc est produit par une irritation des endothéliums vasculaires et capillaires, mais que cette irritation intéresse tous les vaisseaux de l'organisme et non pas seulement ceux des centres cérébraux. « Les réaction physico-chimiques qui se produisent au contact des endothéliums vasculaires (et la floculation n'en est qu'un point particulier), irritent les terminaisons nerveuses du sympathique, qui, comme on le sait, cheminent au contact même de ces endothéliums. C'est par l'intermédiaire du sympathique, régulateur de tous les phénomènes du milieu intérieur, que des phénomènes de choc protoplasmique se produisent secondairement suivant la théorie de Widal. » Drouet oppose à A. Lumière divers arguments contre le déclenchement cérébral du choc; dans les réactions atténuées il s'agit plutôt d'une symptomatologie sympathique périphérique (colique intestinale par exemple) que des signes cérébraux.

Il existe des crises nitritoïdes localisées à un segment du corps. L'urticaire sérique généralisée, l'asthme ou l'hémoglobinurie paroxystique ne sont pas des phénomènes d'origine centrale. Au cours des chocs hémoclasiques, comme l'enseigne Widal, il existe des signes cliniques traduisant l'altération des protoplas-

mes fonctionnels (cellules hépatiques, rénales, etc.). Cependant la plupart des manifestations graves du choc sont d'ordre sympathique, beaucoup plus que des colloïdasies tissulaires. Telle est l'opinion de Drouet.

Nous rapprocherons de ces théories mettant au premier plan, dans le déclenchement du choc anaphylactique, le sympathique, et en particulier le sympathique local, les conceptions générales regardant les phénomènes de choc, quels qu'ils soient, comme des troubles de l'équilibre vagosympathique, nous citerons en particulier les communications d'Arloing et Langeron sur les phases vagotoniques et sympathicotoniques dans le choc anaphylactique chez le cobaye et le lapin.

Chez le cobaye on voit se succéder de véritables vagues successives d'excitabilité parasympathique et sympathique. Le reflexe solaire arrête les manifestations d'ordre parasympathique, la compression oculaire les ramène.

Garrelon, Santenoine et Tinel ont également insisté à plusieurs reprises sur l'état du sympathique dans le choc en général. Pour ces auteurs, l'hypervagotonie caractérise l'acmé du choc et est suivie d'une période de sympathicotonie.

Parmi les pathogénies locales de l'anaphylaxie intéressant le système nerveux, celle de Maurice Vernet présente une individualité très spéciale. Cet auteur conçoit, en effet, la sensibilisation anaphylactique comme l'altération du système sensitif organique. C'est ce trouble de la sensibilité qui règle le phénomène

humoral. La sensibilisante agit à la manière d'une intoxication sur le système nerveux sensitif. L'auteur base sa conception sur les expériences d'Arthus. Il distingue l'anaphylaxie spontanée et l'anaphylaxie expérimentale. Dans la première, la sensibilisation est créée par les nombreuses causes susceptibles de léser les terminaisons nerveuses sensibles des muqueuses des voies aériennes et digestives (maladies à frigore infectieuses, intoxication). Sur cette altération sensitive se développent secondairement des sensibilisations secondaires; malgré la multiplicité des antigènes dans l'anaphylaxie par les voies naturelles, le même tableau se reproduit, car l'altération d'un même système se retrouve dans tous les cas et détermine les mêmes symptômes. Dans l'anaphylaxie expérimentale par la voie sanguine se déclenche une réaction de défense de ce système sensitif. Milian soutient dans les phénomènes de choc, et en particulier dans l'explication de la crise intutoïde, une théorie voisine de M. Vernet. Par contre, A. Lumière reproche à cette explication sensitive de ne pas être valable pour l'anaphylaxie *in vitro*.

Les théories locales de l'anaphylaxie n'ont pas seulement visé le système nerveux, mais aussi LES CELLULES DES ORGANES ELLES-MÊMES.

Gay et Southard, s'appuyant sur des constatations de dégénérescence graisseuse cellulaire trouvée après le choc chez le cobaye, émirent l'hypothèse que le sérum de cheval contient diverses substances dont plusieurs assimilées par les tissus, neutralisées et éli-

minées; une autre (anaphylactine) n'est pas absorbée ni neutralisée et n'est éliminée que lentement. Cette anaphylactine agirait en irritant les cellules, de telle sorte que leur avidité pour les autres composants du sérum augmenterait considérablement, si bien qu'en présence d'une forte dose de sérum, l'équilibre fonctionnel des cellules est tellement troublé que la mort locale ou générale peut survenir. Cette opinion a été contestée par Rosenau et Anderson qui n'ont pas retrouvé les altérations cellulaires décrites par Gay et Southard.

Besredka a repris les idées de ces derniers en les appliquant à sa théorie centrale de l'anaphylaxie, il admet en effet que le choc anaphylactique à son point de départ dans les centres nerveux, mais il suppose une préparation de la cellule nerveuse, par une sensibilisine, comme Gay et Southard supposent une préparation de la cellule en général par l'anaphylactine.

Busson et Kirchbaum retiennent que le siège des anticorps est dans la paroi vasculaire, mais il est plus probable qu'il y est simplement déposé. Pour eux, il est certain qu'il existe des anticorps sessiles diffus dans tous les tissus de l'organisme et des anticorps humoraux circulants.

Pour Behring, la cellule possède un récepteur sessile à grande affinité pour la toxine.

Fenivissy et Freund, Frölich déclarent que l'ictus anaphylactique n'est que la somme de réactions locales.

Enfin Coca nie que le lieu de la réaction soit la circulation sanguine, parce que la période de latence

de l'anaphylaxie passive ne trouve aucune explication dans la théorie humorale, et parce que, en soustrayant tout le sang de ces cobayes sensibilisés, et en le remplaçant par le sang défibriné d'un autre cobaye non anaphylactisé, l'animal conserve toute sa sensibilité. Pour ces raisons, la réaction anaphylactique doit se passer dans les tissus et non dans le sang.

Feuillié, tout en donnant au système nerveux une place prépondérante dans la production des manifestations anaphylactiques accorde cependant un certain rôle à une cellule spéciale de l'organisme : le leucocyte. Il admet que des flux leucopathiques peuvent être produits par l'excitation des troncs nerveux.

D'autre part, Achard et Feuillié étudiant l'action leucopathique du froid, se demandent si la leucopathie avec leucolyse ne pourrait pas déclencher un choc par effet peptone, des ferments leucocytiques étant mis en liberté dans le choc, comme le croient Noël, Fiessinger, Manhoukine, Kronultziky. Il existerait une synergie neuro-leucocytaire réversible et un cercle vicieux neuro-leucopathique.

D'autre part, Feuillié, au sujet des œdèmes anaphylactiques émet l'hypothèse que les phénomènes nerveux vaso-moteurs et l'exosérose peuvent être provoqués presque instantanément par une libération physico-chimique locale de toxiques, savons par exemple, mais que ces mêmes processus physico-chimiques entraînent dans les heures suivantes une dégénérescence leucocytaire et conjonctive qui accentuera

l'œdème et le rendra plus durable. Feuillié fait intervenir une transformation protéo-lipoïdique de la cellule donnant le phénomène de la croix de polarisation. L'élément devient attractif d'eau chlorurée par chacune de ses parcelles et il s'en suit un œdème élémentaire matériellement constatable. Feuillié ne croit pas l'importance de l'exosérose et des influences nerveuses vaso-motrices suffisantes pour expliquer les grosses dilacérations locales, surtout dans l'épiderme, qui ne peuvent être dues qu'à une force créée *in situ* attirant énergiquement de l'eau chlorurée.

Restent maintenant les théories expliquant les phénomènes anaphylactiques par des ACCIDENTS LOCAUX VASCULAIRES.

Certains auteurs ont incriminé dans les accidents sanguins l'hémolyse comme Naunyn, Ranke, Schiffer, Hogges. D'autres ont fait intervenir des actions coagulantes, tels Köchler et Hayem.

Plus récemment Nolf pense que la protéine hétérogène altère l'équilibre colloïdal instable du sang et provoque une libération de fibrin ferment, cause des phénomènes toxiques de l'ictus. Les endothéliums répondent par une augmentation d'antithrombine, qui explique finalement l'incoagulabilité du sang après l'ictus anaphylactique. Blaizot montre que dans le sang du lapin après le choc le pouvoir du fibrin ferment paraît très atténué.

Henri de Waële est d'avis que les substances protéiques se désintègrent et se combinent au complément, le composé agit par la propriété thromboplas-

tique. La substance formée dans la circulation après l'injection, arrive à l'oreillette droite et de là à la petite circulation. Le poumon est le premier touché.

Pour d'autres, les modifications vasculo-sanguines se ramènent à des précipitations ou à des floculations dans le plasma.

Au cours des accidents sériques, Hamburger et Moro, en 1903, avaient rapporté l'exanthème à un défaut de circulation par formation d'un précipité à la suite d'introduction de sérum de cheval dans le sang, mais Rostoki, Michaelis et Oppenheimer n'y reconnurent pas de figures de précipitation; aussi Hamburger et Moro changèrent-ils d'avis. Widal et Rostaine n'admirent pas non plus cette pathogénie. Pirquet et Lemaire concluent cependant en faveur des précipitines à l'encontre de l'opinion d'Arthus. En effet, ce physiologiste se base sur l'expérience suivante : il injecte du sérum antilapin à un lapin et n'observe pas d'accident; or Linossier et Lemoine ont montré que les sérums hétérogènes précipitent *in vitro* le sérum des animaux préparés d'autant mieux que leur dilution est plus forte; l'expérience d'Arthus présente donc les conditions inverses de la réussite, puisqu'il injecte forcément une petite quantité seulement de sérum préparé dans une grande quantité de sérum hétérogène. Pour Lemaire, d'autre part, il existe une relation entre l'apparition des accidents sériques, la disparition du sérum hétérogène et la formation des précipitines.

Schmidt et Dold, récemment, soutiennent qu'après la réinjection d'antigène, la sérumglobuline précipite

et produit le mécanisme de l'ictus. La réaction a lieu localement dans le phénomène d'Arthus, avec occlusion des capillaires régionaux et œdème. Par ailleurs, l'antigène absorbé, entrant en contact avec de nombreuses globulines éparses dans l'organisme, produit de multiples phénomènes morbides locaux, dont la somme égale le choc. Ces perturbations s'intensifient au niveau de certains organes, riches en anticorps, la peau chez l'homme, l'intestin chez le chien, l'appareil respiratoire chez le cobaye. Il se formerait dans le poumon un véritable enduit répandu sur l'endothélium des capillaires, et menaçant les échanges vitaux.

Ces derniers temps, Opie revient sur l'explication du phénomène d'Arthus et y voit un fait de précipitation locale. Il remarque le parallélisme entre l'intensité de la réaction et la faculté de précipitation du sang de l'animal. Le lapin et la chèvre présentent des manifestations locales beaucoup plus intenses que le cobaye, le rat et le chien. Pour Opie, il s'agirait d'un ordre de faits différents des accidents anaphylactiques. En effet, alors que le choc demande pour se produire un certain retard de l'injection déchaînante dans le cas d'anaphylaxie passive, pour réaliser le phénomène d'Arthus, au contraire, il n'est pas besoin d'intervalle.

Les théories vasculaires du choc font enfin intervenir, pour certaines d'entre elles, les thrombus par les éléments figurés du sang. Sacerdotti, après une injection déchaînante pratiquée chez le cobaye, réalise rapidement, avant que les plaquettes ne soient

altérées, une préparation de sang frais hépatique qu'il colore au Giemsa. Il voit de nombreuses granulations, un certain nombre de plaquettes, des hématies assez rares; il ne tire pas de conclusions fermes, mais émet l'avis que les plaquettes sont arrêtées dans les viscères internes, surtout le foie, par action répulsive. L'équilibre ne se rétablit qu'au bout de 5 à 6 heures.

Les expériences de Biedl et Kraus par injection intraveineuse de peptone de Witte chez le chien avaient montré un abaissement de pression, l'incoagulabilité et la leucopénie du sang du sujet. Achard et Aynaud, outre ces constatations, mettent en évidence, grâce à un liquide spécial empêchant l'agglutination, que le nombre des plaquettes diminue considérablement après le choc, descendant chez le chien autour de 10.000 par millimètre cube. Mais cette disparition ne reste que transitoire et en 15 à 20 minutes les éléments ont repris leur taux normal. Cette rapidité de reconstitution incite les auteurs à exclure l'idée de destruction des globulins, et à songer plutôt à un cantonnement de ces éléments dans des territoires vasculaires spéciaux profonds. Cette pénurie de globulins fut recherchée également dans l'anaphylaxie au sérum de cheval, au blanc d'œuf, aux albumines hétérogènes. Richet avait démontré que les plaquettes d'un animal sensibilisé tendent à s'agglutiner en présence de l'antigène. Achard et Aynaud admettent dans le choc anaphylactique une agglutination des globulins dans les capillaires viscéraux, qui retiennent dans leurs rêts les globules blancs. Behring et Schlossberger, en 1914, par l'ultramicroscope,

sans conserver de préparations démonstratives, trouvent dans les veines mésentériques de l'animal en état de choc, une forte agglutination de plaquettes, de même dans les capillaires de la pie mère et des plexus choroïdes, ou les globulins peuvent amener des lésions dégénératives de l'encéphale.

Pardi, en 1915, n'arrive pas, malgré les procédés plus adaptés, à observer de plaquettes isolées ou agminées dans les cerveaux des animaux morts de choc anaphylactique. Par contre, dans le foie et dans les poumons, il rencontre de vrais thrombus constitués par des éléments à caractères tinctoriaux de plaquettes. De même Polettini retrouve des accumulations de globulins dans l'appareil pulmonaire du cobaye mort de choc anaphylactique, mais considère ce fait comme existant aussi chez le cobaye normal. Il est d'avis qu'il faut distinguer les plaquettes adhérentes entre elles, et tenant à la couche interne des vaisseaux, de la simple accumulation, qui serait le cas de l'anaphylaxie, vu le retour rapide à la distribution normale de ces éléments. Hanzlik et Kamer reconnaissent les thrombus de Pardi dans le poumon du cobaye sensibilisé, après une injection de pollen ou de sérum de bœuf.

Il n'est pas que les hémato blastses qui se groupent dans les capillaires viscéraux.

La leucopénie n'est pas due, comme le veulent Löwitt et Wright à une destruction, il s'agit d'une transposition et d'un arrêt des leucocytes dans les vaisseaux profonds. Werigo et Melik-Megrabow le démontrent de la façon suivante pour le poumon.

Ils anaphylactisent des lapins par une injection de sérum de chien ou de cheval; tandis que la première injection du sérum, par laquelle l'animal est préparé, ne provoque qu'une faible diminution du nombre de leucocytes dans le sang de l'animal, l'injection suivante, qui provoque le choc anaphylactique, déclanche une forte diminution de leur nombre, ce qui indique qu'ils restent en grande quantité dans les vaisseaux. L'analyse microscopique des poumons des animaux qui ont succombé au choc, décèle dans les poumons une accumulation considérable des polynucléaires bouchant par endroits les vaisseaux. Enfin, si l'on fait passer du liquide par le système de l'artère pulmonaire des poumons isolés, on constate que le liquide circule beaucoup plus difficilement que chez les animaux normaux. Le cœur gauche est vide, alors que le cœur droit est rempli de sang; ce fait est en faveur d'obstacles inusités dans la petite circulation. Si par une injection préventive dans le sang, de peptone ou d'autres substances, on provoque une diminution plus ou moins forte des leucocytes de l'animal, on rend le choc plus atténué.

Cesaris Demel explique mal comment les thrombus sont formés par le simple arrêt des éléments blancs par les plaquettes. Pourquoi dans ce cas n'existe-t-il que des polynucléaires à leur intérieur, comme le suppose l'inversion de la formule leucocytaire au cours de la leucopénie par choc ?

Pesci, dans son livre remarquable sur l'anaphylaxie, se fait le grand défenseur de la théorie des thrombus blancs, qu'il expose de la façon suivante :

« La floculation intravasculaire donne lieu à des conglomérats de plaquettes et à des embolies capillaires. » Ces embolies sont formées de globulins et de leucocytes. Pesci, à l'encontre de Achard et Ayraud, partage l'avis qu'il ne s'agit pas d'une simple agglutination, mais d'une fusion dans les capillaires de piastrines désintégrées. Il se base sur le fait que la restitution ad integrum des globulins n'est pas complète en quelques minutes, comme le veulent les auteurs précités, mais n'est terminée qu'en un ou deux jours. Il y aurait donc destruction véritable d'hématoblastes. Pesci croit également que les leucocytes des thrombus subissent des altérations. Pour ce dernier, il n'est pas nécessaire, pour amener les accidents que les embolies oblitérent totalement la lumière vasculaire, il est suffisant que sur l'endothélium se forme une patine de précipité empêchant la circulation et les échanges entre le sang et les tissus, en particulier au niveau du poumon.

Enfin Pesci ne réduit pas les phénomènes anaphylactiques uniquement à des altérations vasculaires de thrombose, déclanchée elle-même par la floculation; il fait intervenir également la cellule organique : « Dans une première phase, l'antigène, après sa première introduction dans le sang, est modifié graduellement jusqu'à ce qu'il devienne partie intégrante des colloïdes vivants et leur imprime un caractère nouveau et notamment une affinité particulière pour l'antigène primitif.

« Dans une deuxième phase, l'antigène métamorphosé va remplacer un fragment colloïdal normal

« dans l'intérieur de la cellule. Par conséquent, la
« cellule finit par imprimer un nouveau caractère
« à ses colloïdes vivants; mais, ce qui importe, sti-
« mulée par le nouveau produit dérivé de l'antigène,
« ne, la cellule continue à fabriquer par hypothèse
« des fragments colloïdaux identiques et cette pro-
« duction autochtone dure pendant toute la période
« anaphylactique. Après un certain temps, les cellu-
« les, et en conséquence le plasma, contiennent des
« colloïdes sessiles et transmissibles passivement.
« Ces colloïdes conservent une telle affinité pour
« l'antigène primitif que lors de l'injection déchaî-
« nante, il se vérifie des phénomènes d'attraction et
« de floculation qui représentent le primum movens
« de la réaction anaphylactique. » Il conclut : « La
« floculation intravasculaire donne lieu à des embo-
« lies capillaires; la floculation intracellulaire don-
« ne lieu à une commotion cellulaire en aggravant
« le choc, et favorise in situ des obstructions capil-
« laires plus stables qui sont suivies par des réac-
« tions générales et locales. »

Pesci ne croit pas que l'intervention du système nerveux soit nécessaire à l'explosion du choc. La suppression apparente par la narcose s'expliquerait de la façon suivante. Reicher, Duneschi, Cattorretto, sous l'influence de divers narcotiques, auraient remarqué une augmentation de la teneur du sang en lipoides. D'autre part, Unna a montré qu'il suffit d'incorporer de la cholestérine à des corps gras non miscibles à l'eau pour leur donner la faculté de s'imbi-ber de ce liquide. Il est probable, pour Pesci,

que la cholestérine, mise en liberté par le narcotique, permet à l'eau de mieux imbiber les albuminoïdes dont elle empêche la floculation.

Les explications et les théories physiopathologiques relatives aux phénomènes anaphylactiques et au théâtre de leur déclenchement sont, on le voit, d'après l'énumération précédente, extrêmement nombreuses. Elles peuvent se grouper, comme il a été indiqué, en théories *centrales* (centres nerveux) et en théories *locales*.

Parmi les pathogénies centrales se classent celles de Ch. Richet et A. Lumière, l'un et l'autre envisageant d'ailleurs de façon différente la nature de l'agent causal.

Quant aux théories périphériques locales, elles peuvent se subdiviser en pathogénies *nerveuses*, *cellulaires* et *vasculaires*.

Les premières, soutenues d'abord par Biedl et Kraus, puis par Bouché et Hustin, accordent un grand rôle au sympathique local; Maurice Vernet incrimine le système sensitif organique.

Les pathogénies cellulaires ont eu pour premiers défenseurs Gay et Southard. Feuillié fait intervenir une cellule spéciale : le leucocyte.

Restent les théories vasculo-sanguines, soit qu'elles fassent appel à des modifications de la coagulation ou à des précipitations comme Hamburger et Moro, Pirquet et Lemaire, soit qu'elles s'adressent aux éléments figurés et en particulier aux plaquet-

tes du sang ainsi que le soutiennent Sacerdotti, Achard et Aynaud, Pardi.

Des pathogénies mixtes ont également cours; ainsi celle de Pesci, qui voit dans le phénomène anaphylactique à la fois un processus endovasculaire et endocellulaire.

CHAPITRE II

Anatomie pathologique dans le choc anaphylactique

Anatomie pathologique en général

Ch. Richet s'exprime ainsi dans son livre : « L'anatomie pathologique des animaux morts d'anaphylaxie aiguë ne nous donne guère de renseignements instructifs. Evidemment, il y a une congestion intense de tout le système gastro-intestinal, avec hémorragies interstitielles. Le poumon est congestionné, parfois même l'endocarde et la plèvre, toutes lésions explicables par une dilatation vasoparalytique extrême dans tous les viscères. Quant aux animaux qui meurent d'anaphylaxie chronique, on trouve du sang en voie de résorption par les vaisseaux lymphatiques du mésentère. L'intestin est recouvert d'une épaisse couche muqueuse rouge jaunâtre, et d'ailleurs il est complètement

« vide. » Ch. Richet distingue d'ailleurs l'intoxication chronique durant dix jours, les intestins sont alors peu congestionnés, et l'intoxication durant trois jours, s'accompagnant d'une congestion hémorragique intestinale énorme. Il ne trouve pas de lésions apparentes du cerveau, du foie, du rein; les tissus sont parfois légèrement colorés en jaune. Chez le lapin, dans le choc rapide, Ch. Richet ne rencontre pas de congestion intestinale hémorragique, mais les poumons sont rutilants. Chez le lapin mort en anaphylaxie chronique, les hémorragies intestinales n'existent pas, les intestins sont pâles, lavés comme chez le lapin mort d'inanition. Enfin, le péritoine n'est pas injecté.

Gay et Southard, dans les différents articles qu'ils publièrent en 1907, analysèrent de près les altérations anatomiques consécutives au choc anaphylactique. Ils donnent une statistique de la fréquence et de l'étendue des hémorragies suivant les organes. Sur une série de 41 cobayes, 29 animaux succombèrent au choc, l'injection déchainante ayant été sous-péritonéale ou sous-cutanée; il existait des hémorragies viscérales dans 23 cas; dans 6 observations il ne s'en trouvait pas. Les autres cobayes furent chloroformés, une fois les réactions anaphylactiques sévères disparues, ou en voie de disparition; les auteurs rencontrèrent chez ces animaux des hémorragies dans 11 cas sur 12. Ils considèrent les hémorragies gastriques comme les plus fréquentes; elles existaient chez 32 sujets sur 41. Les hémorragies du gros intestin apparurent dans 10 cas, du poumon dans

9, de la rate dans 7, des surrénales dans 6, du cœur dans 3, du péricarde dans 2, du diaphragme également dans 2 cas, de même pour les ganglions, dans 1 cas seulement pour le foie, rein et thyroïde. Les hémorragies sont en général petites, plutôt plus grandes dans les poumons et la rate que partout ailleurs. Dans l'estomac, les raptus peuvent être au nombre de un ou deux ou être multiples, variant des dimensions d'une pointe d'épingle à 1 ou 2 cm. de diamètre. Ils apparaissent de façon caractéristique à la partie moyenne de la grande courbure ou en lignes divergeant de ce point. On peut également les rencontrer à la partie moyenne de la petite courbure ou aux extrémités du viscère. Dans les cas légers, les hémorragies sont simplement sous-muqueuses; dans les cas sévères, elles peuvent éroder la muqueuse et l'estomac renferme alors des caillots de sang. Les hémorragies de l'intestin se produisent autour des follicules. Pour établir leur statistique des raptus vasculaires, Gay et Southard se sont basés sur l'examen macroscopique. D'autre part, ils ont pratiqué des examens microscopiques de leurs pièces et ils se sont attachés surtout à défendre leur théorie cellulaire de l'anaphylaxie et à démontrer les altérations protoplasmiques qu'ils ont essayé de mettre en évidence dans les différents organes. Comme technique, ils ont fixé au formol et traité par la méthode de Marchi les fragments de cœur, de poumon, de rate, estomac, foie, pancréas, rein, surrénales, ganglions lymphatiques, cerveau, moëlle, nerfs périphériques, muscles des membres antérieurs et posté-

rieurs, et ont cherché à y mettre en évidence des graisses par ce procédé. Ils ont complété ces recherches par l'examen de tissus frais traités par l'acide acétique glacial et par la coloration au Scarlach. Pour les centres nerveux, ils se sont servis de la méthode de Nissl. Pour le cœur et les muscles volontaires, ils ont usé aussi du Zenker comme fixateur et employé comme colorant le bleu de méthylène-éosine. Suivent leurs constatations :

Dans le foie, il existe, dans une petite quantité de cas, des altérations graisseuses en foyers, sans relation avec l'état congestif. Dans quelques examens ils ont trouvé de la graisse dans les parois des capillaires.

Les reins, chez 4 cobayes sur 24 animaux choqués, présentaient une lésion remarquable, n'existant pas chez les cobayes normaux, ni chez les sensibilisés. Il s'agissait d'un dépôt limité de petites gouttelettes de graisse dans les parois des capillaires de la région des pyramides; les tubulis voisins étaient la plupart complètement libres de graisse. Les auteurs n'attachent pas à ces faits une grande importance à cause de l'exiguité du nombre de cas.

De même dans les poumons Gay et Southard décrivent dans quelques cellules des alvéoles des dépôts graisseux ainsi que dans la plèvre et le péricarde, mais en quantité négligeable.

Par contre les auteurs mettent au premier rang les altérations de la muqueuse gastrique, décrivant des lésions en foyer avec infiltration graisseuse des cellules de l'épithélium. Ils ne retrouvent pas chez les

animaux de contrôle, ou sensibilisés, d'aspects semblables après la méthode de Marchi. Ils considèrent les cellules chargées de graisse comme différentes des cellules de Langley; elles ne siègent pas dans les tubes sécréteurs, mais à la surface, et enfin ne peuvent être des cellules gastriques ayant absorbé des graisses dans la lumière de l'estomac. Les auteurs décrivent également des modifications graisseuses du côté des capillaires. Gay et Southard retrouvent ces altérations dans 25 cas sur 26. La répétition des chocs ne leur a pas permis d'obtenir des lésions plus intenses et en particulier pas d'ulcération gastrique. Les muscles leur paraissent aussi assez fréquemment, quoique moins souvent, atteints. Ils étudient de près le muscle cardiaque et, tout en reconnaissant que les transformations graisseuses du myocarde sont encore choses peu éclaircies, ils déclarent n'avoir jamais observé de surcharge graisseuse chez les cobayes témoins; par contre, après le choc anaphylactique, 19 sur 26 sujets présentaient de l'infiltration graisseuse de la fibre myocardique. Il existait d'autre part des altérations graisseuses des capillaires. Gay et Southard font remarquer qu'on ne peut déduire de l'absence de modifications cardiaques le caractère de bénignité du choc; un des cobayes, qui montra les hémorragies les plus manifestes dans les autres organes, les muscles striés y compris, ne présenta de lésions cardiaques d'aucune sorte. Un cobaye qui mourut un peu moins de 4 heures après l'injection déchaînante et présenta des symptômes d'une sévérité exceptionnelle, ne montra pas de modifications

cardiaques, quoique les parois gastriques fussent toutes infiltrées de sang. Le meilleur exemple d'altérations de la fibre cardiaque fut offert par un animal qui avait reçu des injections répétées. Quant aux muscles striés, limitant leur examen à un certain nombre de muscles des membres antérieurs et postérieurs ou de la région dorsale, Gay et Southard trouvent, chez 15 cobayes sur 23, de la dégénérescence graisseuse dans un ou plusieurs muscles à un degré plus ou moins élevé. Ils comparent les modifications rencontrées à celles accompagnant des maladies fébriles variées. Elles consistent en une disparition des stries, avec augmentation de la réfringence de la fibre et plus souvent développement de gouttelettes de graisses plus ou moins volumineuses à son intérieur.

Gay et Southard insistent sur les lésions du système nerveux au cours des accidents anaphylactiques. Ils éliminent les granulations normales mises en évidence par la méthode de Marchi dans les gaines de myéline; et retiennent deux modifications qu'ils considèrent comme importantes. Ils les appellent du nom de nodales et de linéaires. Il s'agit de la formation de gouttelettes dans la gaine de myéline soit de part et d'autre de l'étranglement annulaire de Ranvier (modifications nodales) soit en ligne dans le segment interannulaire (modifications linéaires). Les auteurs considèrent les figures nodales comme simplement transitoires, pouvant apparaître, disparaître et revenir à plusieurs reprises sans dommage pour les fibres nerveuses. Les modifications linéaires sont jugées comme de gravité plus sévère, et comme le témoin du

début de la dégénérescence de Marchi, qui demanderait pour s'établir un délai bien plus long (2 à 4 jours).

Les modifications nodales sont beaucoup plus fréquentes et se voient même pendant la période de sensibilisation et même chez des animaux normaux. Les altérations linéaires ne se rencontrent au contraire en général qu'après le choc, et de façon seulement très inconstante dans le cours de la période de sensibilisation.

Sur 24 cobayes choqués, Gay et Southard ont trouvé les lésions qu'ils décrivent chez 19 sujets dans les nerfs du membre antérieur et postérieur. Souvent tous les nerfs d'un même animal présentaient les mêmes altérations. Chez 9, ils notèrent à la fois des figures linéaires et de nombreux exemples de nodales. 10 présentaient des modifications nodales à peu près exclusivement.

Les auteurs envisagent ensuite les lésions des cellules correspondant aux cylindres-axes atteints, et se demandent si l'on ne peut définir d'altérations cellulaires axonales. Ils émettent l'hypothèse d'une situation anormale possible des corps de Nissl, mais laissent la question en suspens devant les erreurs possibles de technique.

L'idée directrice des études histologiques de Gay et Southard se réduit à la conception d'une dégénérescence grasseuse frappant les cellules des différents organes d'une part, et l'endothélium des capillaires d'autre part. Ils admettent une distribution en foyer de telles altérations. Ils regardent comme indépendantes entre elles les lésions cellulaires ou ca-

pillaires, mais par contre émettent l'opinion que les hémorragies sont liées aux processus de modifications graisseuses de l'endothélium capillaire, quoiqu'il soit souvent difficile, surtout dans les organes qui présentent des mouvements continuels brassant le sang extravasé, d'établir le vaisseau d'origine du raptus.

La mise en évidence d'altérations endocellulaires corrobore la notion de la sensibilisation cellulaire dans les phénomènes anaphylactiques. Dans un autre ordre d'idées, Gay et Southard, après une étude des modifications de la formule sanguine, étudient les variations de l'aspect histologique de la rate après l'injection sensibilisante et à un degré plus intense après l'inoculation déchaînante. En moins de 6 heures, les espaces spléniques sont remplis de polynucléaires. Cette tendance est si considérable que la rate apparaît macroscopiquement augmentée de volume, fait imputable en partie seulement à la congestion. Après 24 heures, la leucocytose splénique est maxima, mais ensuite elle disparaît pour faire place à la phagocytose mononucléaire au bout de 3 jours. Au bout de 4 jours, il reste peu de traces de l'injection.

La conception des lésions cellulaires de Gay et Southard a été battue en brèche peu de temps après sa publication, dès 1908, par Rosenau et Anderson. Ces derniers ont employé comme voies déchaînantes les trois modes sous-cutanés, intrapéritonéaux, ou sous-durémériens. Les cobayes moururent 1/2 heure après ou furent tués par le chloroforme 1 à 4 heures après l'injection. Avec l'aide du Docteur W.-W. Mül-

ler, les auteurs reprirent une technique comparable à celle de Gay et Southard. Ils pratiquèrent des coupes à la congélation de tissus frais ou fixés 24 heures dans une solution de formol de 5 à 10 %. Ils usèrent aussi de la méthode de Marchi avec fixation des pièces dans la solution de formol à 10 % 24 heures, puis transfert dans le liquide de Müller, ou dans le formol et liquide de Müller pendant 6 à 10 jours. Ils laissèrent leurs pièces 6 à 10 jours dans le Marchi; après lavage 24 heures à l'eau courante et durcissement aussi rapide que possible à l'alcool, ils traitèrent les pièces par l'éther celloïdine.

Pour les coupes congelées de tissus fixés au formol à 10 % pendant 24 heures, ils employèrent la méthode de Schmörl; les coupes sont placées pendant une demi-heure dans le Marchi, en vase clos à la paraffine, puis elles sont lavées rapidement à l'eau et montées dans la glycérine, ou deshydratées pendant la nuit à l'alcool et montées au beaume. Des fragments de tissus frais ou formolés furent colorés par la méthode de Torrain Smith (sulfate bleu Nil ou Soudan III). Avec de tels procédés, Rosenau et Anderson ne retrouvèrent pas les modifications graisseuses de l'endothélium des vaisseaux sanguins, ni les lésions en foyers de la muqueuse gastrique, des muscles striés, non plus que les modifications nodales dans les nerfs périphériques. Pour ces auteurs, la seule différence entre les tissus de l'animal après le choc et les tissus normaux consiste en la dilatation marquée des capillaires et des veines et spécialement de l'estomac et de l'intestin; cette dilatation

s'accompagne d'extravasations de sang, là où les vaisseaux se rompent. L'estomac est l'un des organes toujours touché. Les veines de la sous-muqueuse participent à l'engorgement, mais moins que les vaisseaux de la muqueuse. Dans l'intestin, le rein, le cœur, et les muscles, les capillaires furent trouvés distendus, mais pas au même degré que dans l'estomac. Rosenau et Anderson font remarquer que la congestion des vaisseaux sanguins dans la cavité abdominale et les hémorragies sous la muqueuse de l'estomac ne sont pas caractéristiques de la mort par choc anaphylactique; ils l'ont trouvé dans la mort violente par injections importantes sous-cutanées d'acide cyanhydrique. L'autopsie d'un cobaye mort par suffocation dans une atmosphère de CO_2 montra dans les poumons et l'estomac les mêmes phénomènes. Tscharnozky, comme Rosenau et Anderson, souligne le fait que les hémorragies peuvent manquer quand on emploie la voie cérébrale. Doërr s'est élevé aussi contre les constatations de Gay et Southard de par le contrôle expérimental et de par le raisonnement : le temps est trop court dans les accidents de choc pour que des lésions dégénératives et en particulier la dégénérescence graisseuse puissent s'installer.

Cependant, certains auteurs se rapprochent un peu des vues de Gay et Southard et décrivent des lésions dégénératives dans certains organes. On a signalé l'aspect diphtéro-hémorragique avec fausses membranes dans des cas graves au niveau de l'intestin. Pour quelques-uns les muscles striés sont si violemment secoués chez l'animal mort d'ictus anaphylactique,

qu'on y observe en peu de temps des altérations protoplasmiques. Benecke décrit une dégénérescence vitreuse musculaire; Wells l'interprète comme due aux colloïdes normaux prenant un semblable aspect en présence de l'acide lactique formé pendant la violente activité de la fibre au cours de l'accès anaphylactique. Mongeape décrit, à la suite d'injection intrapéritonéale, une infiltration de l'épiploon et des foyers broncho-pneumoniques assez riches en éosinophiles, mais surtout il observe la dégénérescence et la nécrose des épithéliums rénaux. Il note la participation des glandes lymphatiques, surtout celles proches du point injecté, il s'agit d'œdème et d'infiltration qui n'ont rien de spécifique.

Rachmanow étudie les lésions nerveuses dans l'anaphylaxie vermineuse et sérique et montre que les modifications sont identiques dans les deux formes. Nulles ou minimales quand l'animal meurt rapidement en 3 à 10 minutes, les dégâts sont plus graves quand les accidents anaphylactiques durent 1/2 heure à 2 heures, plus accusées au niveau de la moëlle spinale que du cerveau. Les altérations consistent en chromatolyses en granulations très fines occupant toute la cellule et la rendant opaque. Le noyau est reporté à la périphérie, rabougri, le nucléole est déformé. Les neurofibrilles disparaissent dans les cas graves. La cellule de la névroglie présente un noyau pycnotique, il existe des éléments améboïdes et une neurophagie légère.

Cecaris Demel signale des phénomènes circulatoires, au niveau de l'appareil digestif, congestions et

hémorragies de l'estomac, du pancréas, du foie, de l'intestin grêle, du cœcum. Il décrit des infarctus du myocarde, la glomérulite congestive au niveau des rein, les raptus dans les surrénales et le péritoine. Quant aux modifications cellulaires, il admet que la floculation intéresse le protoplasma. Enfin, il distingue entre les troubles dus aux chocs non mortels où il s'agit d'une simple altération fonctionnelle des organes et le choc mortel où les altérations sont fixées par la mort.

Manwaring, A. C. Beathe et R. W. Mac Bride ont analysé spécialement les lésions intestinales dans l'anaphylaxie. Chez le chien, ils signalent des hémorragies dans 1/2 ou 2/3 supérieurs du grêle, s'étendant parfois à la valvule iléo-cœcale, et marquées surtout dans le duodénum. Dans les formes graves, il y a épanchement de sang dans la lumière intestinale, mais ce phénomène ne se produit pas ou du moins peu dans le choc modéré. L'étude histologique révèle de la stase avec œdème, puis une desquamation épithéliale, et une nécrose hémorragique superficielle pendant les dernières phases du choc. Les auteurs incriminent la contraction intense de la musculature intestinale qui augmente la pression intra-intestinale au point d'arrêter la circulation de la muqueuse, la basse tension cardiaque et artérielle favorise le phénomène.

Enfin, A. Lumière a, dans son livre sur l'anaphylaxie, donné un aperçu anatomo-pathologique et une synthèse des faits nombreux qu'il a observés. L'auteur a surtout porté son attention sur les lésions de

l'anaphylaxie aiguë et sur les accidents anaphylactoïdes.

Au niveau des centres nerveux, dans le choc suraigu avec mort en quelques minutes, il note de l'hyperémie et le plus souvent quelques petits foyers hémorragiques. Il trouve parfois aussi du sang dans les ventricules latéraux.

Quand la mort ne survient qu'au bout d'un quart d'heure, il ne rencontre plus d'hémorragies dans le tissu cérébral, ni dans les cavités épendymaires, mais les capillaires sont dilatés et cet état congestif peut persister pendant un temps assez long; ainsi, dans les chocs subaigus, n'entraînant la mort qu'au bout de 24 heures, cette congestion dure encore. Si l'animal survit et qu'on le sacrifie 24 heures après l'injection déchaînante, la même vaso-dilatation subsiste. Les lésions sont les mêmes dans le choc anaphylactique ou anaphylactoïde. Quand le produit d'injection utilisé est composé de flocculats colorés, comme le carbone porphyrisé ou le bleu de Prusse, l'auteur les retrouve dans les capillaires des centres avec de petites hémorragies, si la dose a été rapidement mortelle. Pour les quantités plus faibles, la présence de flocculat dans les vaisseaux peut encore être décelée, sans autre trouble apparent qu'une dilatation vasculaire superposable à celle de l'anaphylaxie vraie.

A. Lumière passe ensuite aux altérations rénales, qu'il envisage immédiatement après celles des centres nerveux, parce qu'elles lui paraissent remarquablement précoces et constantes « quelles que soient « les doses, que les animaux succombent ou résistent

« aux chocs, que l'on s'adresse à l'anaphylaxie vé-
« ritable ou qu'on déclanche les crises par des flocu-
« lats, que les accidents soient foudroyants avec
« mort en moins de 45 secondes, ou qu'ils n'apparais-
« sent qu'au bout de plusieurs minutes, dans tous les
« cas, on observe des hémorragies rénales, intertubu-
« laires et intraglomérulaires.

« Quand les coupes sont pratiquées perpendiculai-
« rement à la direction des tubes droits, les hémor-
« ragies apparaissent sous forme d'un semis de ta-
« ches séparées les unes des autres, tandis que si le
« tissu est coupé parallèlement à ces tubes, on ob-
« serve des traînées hémorragiques, ce qui montre
« bien la disposition intertubulaire des foyers héma-
« tiques extravasés.

« Quand on administre une dose de flocculat de bleu
« de Prusse ou de carbone suffisante pour amener
« la mort en quelques minutes, on ne retrouve, en
« général, de trace de corps étranger ni dans les
« foyers hémorragiques ni dans les régions normales;
« ce n'est donc pas le flocculat qui provoque les lé-
« sions in situ. »

A. Lumière s'adresse ensuite au tube digestif et constate des lésions analogues à celles des reins (hyperémie et épanchements hématiques), mais moins marquées. L'intestin grêle est le plus fortement influencé. Les accidents sont identiques dans le cas de choc anaphylactoïde, mais l'auteur n'a jamais découvert la moindre parcelle de précipité déchaînant.

A. Lumière et R. Noël ont attiré l'attention sur les dégâts dus au mode de sacrifice des animaux en

expérience; aussi, si le sujet a dû être mis à mort, faut-il en tenir compte dans le protocole. En effet, les divers procédés : section du bulbe, saignée par ouverture des carotides, traumatismes cervicaux, asphyxie, amènent la plupart du temps des hémorragies rénales intertubulaires, de la congestion des glomérules, sans hémorragie glomérulaire proprement dite, de l'atélectasie pulmonaire, distribuée au sein du parenchyme dans des zones, souvent multiples, séparées par des régions au niveau desquelles le déplissement alvéolaire est normal. Dans quelques cas, les auteurs notent une légère congestion des centres nerveux; quand l'animal succombe à un traumatisme cervical ou crânien, des épanchements sanguins peuvent s'observer dans les ventricules latéraux.

Quel que soit le procédé, chez le cobaye, le sacrifice détermine toujours des hémorragies rénales intertubulaires, elles seront très légères, ponctiformes si l'on a soin de prendre des précautions (ablation simultanée du cœur et des poumons, par exemple).

Les hémorragies intraépithéliales de l'intestin et de l'estomac, intracérébrales, intraglomérulaires, et, dans un autre ordre d'idée, l'atélectasie pulmonaire complète ou la surdilatation alvéolaire, pas plus que l'hépatisation rouge, ne sont susceptibles d'être produites par le sacrifice de l'animal.

Arloing, Noël, Martin et Spassitch, dans l'anaphylaxie alimentaire, ont insisté sur l'aspect du foie assez spécial, avec dilatation des veines sus-hépatiques, rappelant le foie cardiaque,

Des descriptions diverses relatives à l'anatomie pa-

thologique dans le choc anaphylactique du point de vue viscéral en général, il résulte que tous les auteurs sont d'accord pour admettre des troubles vasculaires indiscutables, congestion, hémorragies, déjà signalées par Richet, comparées suivant les organes au point de vue macroscopique par Gay et Southard, décrites par eux microscopiquement et par Rosenau et Anderson, Demmel, en fin A. Lumière. Les raptus hémorragiques prédominent au niveau du tube gastro-intestinal (muqueuse et sous-muqueuse), où elles paraissent les plus étendues, allant jusqu'à 2 cm. de diamètre. Lumière signale également leurs fréquences dans le rein, où elles affectent une disposition intertubulaire et intraglomérulaire et dans le cerveau. Elles se retrouvent dans de nombreux organes, pancréas, foie, prenant parfois l'aspect cardiaque, surrénales, péritoine, myocarde à type d'infarctus. Elles sont irrégulièrement distribuées en foyers.

Si les troubles vasculaires, congestion et raptus sanguins ne prêtent pas à discussion, il n'en est plus de même des lésions cellulaires consécutives au choc anaphylactique. Gay et Southard, partant d'une conception théorique d'intoxication cellulaire dans l'anaphylaxie, cherchent à mettre en évidence, entre autre par la méthode de Marchi, des dégénérescences graisseuses protoplasmiques des éléments dans différents organes, en particulier l'estomac et le système neuromusculaire, lésions distribuées en foyers. Mais Rosenau et Anderson, Tscharnotzky ne retrouvent pas les altérations décrites, cependant que Mongeape rapporte la nécrose des épithéliums rénaux, Benecke et

Wells signalent des dégénérescences vitreuses des muscles striés et Rachmanow des lésions nerveuses, surtout dans le choc un peu prolongé.

Lésions pulmonaires consécutives au choc anaphylactique

Les rares études cytologiques ayant trait aux modifications anaphylactiques, n'ont donc pas pu établir ni le caractère, ni même l'existence certaine des lésions histologiques cellulaires au cours du choc.

Le poumon réagit de façon particulière aux accidents anaphylactiques, aussi doit-on lui faire une place à part.

Gay et Southard, qui s'étaient consacrés à l'étude de la cellule viscérale dans le choc, ne se sont pas arrêtés à la description des altérations pulmonaires; cependant, ils signalent l'emphysème aigu et en font la cause de la mort dans les cas rapides, aidée par les hémorragies pulmonaires. Le poumon est fixé en position inspiratoire par des causes extrinsèques et un spasme diaphragmatique (réalisé par les auteurs en touchant le pneumogastrique d'un cobaye sensibilisé, avec un coton imbibé de sérum de cheval).

Auer et Lewis ont repris l'étude du poumon au cours du choc. Dans les protocoles d'autopsie, ils indiquent que le diaphragme est souvent le siège d'hémorragies et est moins arqué que normalement. Les poumons restent distendus à l'ouverture du thorax, sont de la forme de la cavité thoracique et d'aspect

bleu pâle, avec parfois l'empreinte des côtes. Le poumon flotte. La surface de coupe est ordinairement sèche et la pression chasse de l'air, cependant, dans certains cas, il sourd un peu d'œdème en foyers. A la surface du poumon, s'étalent parfois de petites hémorragies. La trachée et les bronches apparaissent sèches, mais souvent montrent une congestion de la muqueuse. Le sang dans le poumon et l'aorte est noir.

Auer et Lewis cherchent à expliquer la distension pulmonaire. Elle n'est pas due à un spasme diaphragmatique, comme le voulaient Gay et Southard, puisque le poumon enlevé de la cage thoracique ne peut être collabé. Auer et Lewis envisagent 4 causes possibles de dilatation, l'emphysème, l'œdème pulmonaire, l'œdème sous-muqueux des bronches et des bronchioles, enfin la contraction tétanique de la musculature des bronchioles occlusive de leur lumière. Ils éliminent l'emphysème essentiel qui serait vésiculaire aigu, ou interlobulaire; dans l'emphysème vésiculaire aigu, le poumon paraîtrait mammelonné en surface, avec des portions atélectasiées, les bords seraient irréguliers, or, dans l'anaphylaxie, le poumon est uni, les bords sont coupés à angle aigu. Il ne s'agit pas non plus d'un emphysème interlobulaire, car il n'y a pas de bulles d'air sous-pleurales. Les auteurs écartent l'œdème pulmonaire proprement dit et l'œdème sous-muqueux des bronches et des bronchioles, qui ne peut expliquer la distension du poumon dans une première phase, ni l'action de l'atropine. Auer et Lewis s'arrêtent à l'idée de la contracture des muscles péribronchiques et alvéolaires. A l'aide

de manomètres intrapleuraux et d'enregistreurs des mouvements de la poitrine, en faisant respirer les animaux dans une capacité connue, ils concluent à un passage de plus en plus difficile de l'air dans le poumon. Ils éliminent l'action des pneumogastriques par section, et de la moelle par destruction et pratiquent la respiration artificielle.

Biedl et Krauss analysent les modifications pulmonaires dans le choc anaphylactique et constatent, après l'injection déchaînante, un haut degré d'emphysème, comparable à celui obtenu par l'excitation du vague au cou ou par les substances comme la muscarine, la pilocarpine, la physostigmine, le chlorure de Baryum, la digitaline, tous broncho-constricteurs.

Le poison anaphylactique agirait sur les muscles lisses des vaisseaux qu'il paralyse et les muscles bronchiques qu'il excite, les muscles lisses des vaisseaux étant innervé par le sympathique, les bronches par le pneumogastrique. Les poumons des animaux anaphylactisés présentent un aspect différent des poumons, après une asphyxie quelconque, car dans ce dernier cas, à l'ouverture du thorax, le poumon apparaît rétracté, mais contenant encore de l'air et riche en sang. Au contraire, dans l'anaphylaxie, le poumon est blanc, anémique, avec gros élargissements des espaces alvéolaires limités par de minces cloisons, dont les vaisseaux sont collabés. Par contre, la lumière des grosses et petites bronches, est très réduite, avec une muqueuse festonnée en de nombreux plissements. L'histologie ne peut affirmer si c'est à la suite de contractions musculaires, car les plis de la muqueuse

se voient chez des cobayes asphyxiés par des moyens quelconques, mais dans ces cas, les parois alvéolaires restent assez épaisses, avec capillaires dilatés.

Grossmann, dans un article de la *Wiener Medizinische Wochenschrift*, après avoir rappelé les résultats divers obtenus par les différents auteurs qui se sont occupés de l'action du pneumogastrique sur les bronches, finit par admettre dans l'anaphylaxie un spasme bronchique, soit par excitation du vague (expériences de Longet et Paul Bert), soit par excitation du muscle lisse; mais il est difficile de comprendre pourquoi ce spasme permet l'entrée d'air et en empêche la sortie. Plus récemment de Waële a repris cette question de la dilatation pulmonaire du cobaye; l'action thromboplastique de l'antigène, provoque des coagulations pariétales sur l'endothélium vasculaire, d'où parésie de ces parois et vaso-dilatation. La chute de pression produite, amène une paralysie du centre du vague avec tachycardie et affaiblissement cardiaque réalisant une tendance à la congestion pulmonaire. Il y a arrêt en inspiration forcée chez le cobaye vagotonique à réflexes expiratoires peu marqués, phénomène beaucoup moins évident chez le chien.

Du point de vue histologique, Schlecht et Schwenker ont étudié les réactions du poumon anaphylactique, se plaçant surtout sur le terrain de l'éosinophilie. Ils considèrent que l'éosinophilie spontanée du cobaye atteint 2 à 4 %; ils admettent assez nombreuses les cellules éosinophiles dans la moelle osseuse, en particulier les éléments à plusieurs noyaux. Ils en

trouvent dans la rate, au niveau tant de la pulpe que des follicules ; ils en décrivent de façon assez régulière, mais en petite quantité, dans les ganglions lymphatiques et le mésentère, et à l'état isolé, dans le foie et dans le rein ; mais les auteurs prétendent, qu'à l'encontre de l'opinion de certains, ils n'en ont pas rencontré dans le poumon, soit au voisinage des grandes et des petites bronches, soit dans les septa interalvéolaires ; ils font une exception cependant pour des foyers à cellules spéciales environnées d'éosinophiles et qu'ils attribuent à une action parasitaire.

Dans leurs recherches, ils se sont servis comme fixateurs, de formol, liquide de Müller, alcool absolu, et, comme colorants, d'hématoxyline, Giemsa, triacide. Tels sont leurs protocoles expérimentaux.

Injection déchainante intraveineuse de (0 cm³ 5) de sérum de bœuf ou de cheval. Mort rapide.

Poumons gonflés au maximum, pâles, avec, cependant, par place, des ecchymoses.

Pas de modification du sang.

Microscopiquement: emphysème alvéolaire. Alvéoles dilatées, septa rompus. Poumon congestionné. Hémorragies. Bronches desquamées. Nombre des éosinophiles non augmenté. Polynucléaires rares dans les septa. Autres organes, normaux.

Injection intrapéritonéale 1 c. sérum. Mort rapide. Poumons gonflés, pâles, ecchymoses, constatations identiques à la première observation.

Injection 1 c. sérum. Mort une heure après le choc.

Infiltration de petites cellules dans les environs des bronches. Emphysème faible. Hyperémie nette. Autour des bronches, accroissement des éosinophiles.

Autres organes, normaux.

Injection 1 c. sérum. Mort en deux heures. Emphysème, léger œdème, hyperémie.

Par place, fortes infiltrations de petites cellules dans le tissu conjonctif, en particulier autour des bronches les plus fines, et présence de cellules lymphatiques autour des vaisseaux. Globules rouges dans les alvéoles et les septa. Dans les environs des petites et grandes bronches, nombreuses cellules éosinophiles, de même que dans le parenchyme où elles sont moins nombreuses dans les alvéoles qu'autour des bronches. Les alvéoles sont remplies de sang et traversées par des hémorragies.

Les glandes bronchiques, les ganglions abdominaux, la moelle osseuse sont normaux.

Injection 1 c. sérum. Mort 25 heures après.

On avait remarqué, après l'injection sensibilisante, une légère éosinophilie, puis un retour à l'état normal ; après l'injection déchainante, l'éosinophilie monta à 10 %.

Poumons gonflés, ecchymoses.

A un faible grossissement, glandes sécrétoires fortement infiltrées dans le voisinage des grandes et petites bronches. Les alvéoles des alentours sont bourrées de cellules ; pour d'autres alvéoles, il y a simplement accroissement des cellules septales et la lumière des alvéoles reste libre. Cellules éosinophiles

dans le poumon ; mais surtout au voisinage des bronches et dans leurs muqueuses.

A l'immersion, on reconnaît que les amas de cellules sont formés en partie d'éléments lymphoïdes, mais en grande partie d'éosinophiles, avec quelques leucocytes granuleux. Il existe une notable augmentation des globules rouges et, cependant, nulle part de grandes hémorragies. Dans les glandes bronchiques, les éosinophiles sont abondants. Il ne se rencontre pas d'éosinophiles dans la moelle osseuse, ni dans la rate.

Injection de 1 c. Mort 3 jours après le choc.

Examen semblable. Eosinophilie moins accusée.

Weinberg et Seguin reprennent les expériences de Schlecht et Schwenkeré et, très souvent, ne retrouvent pas l'éosinophilie locale décrite par ces auteurs. Quand elle existe, elle s'accompagne d'une éosinophilie sanguine élevée. Ils la rencontrent chez des cobayes morts au bout de deux à trois minutes, avant qu'une éosinophilie locale ait eu le temps de s'établir. Enfin, même chez des cobayes sensibilisés qui n'avaient pas reçu d'injections déchaînantes, ils ont trouvé le même pourcentage de cobayes à poumons infiltrés d'éosinophiles.

Weinberg et Seguin font, d'autre part, remarquer que chez le cobaye, les polynucléaires neutrophiles ont des granulations qui se teignent facilement par l'éosine (pseudo-éosinophiles).

Pasteur-Vallery-Radot, Pierre Blamoutier, François Claude et Paul Giroud, par des examens de la

formule sanguine chez des malades, arrivent à cette conclusion que l'éosinophilie n'est pas un signe d'anaphylaxie en général, mais qu'elle se retrouve dans les phénomènes respiratoires de l'anaphylaxie, sans qu'on en connaisse la cause, qui ne peut être imputée à la crise colloïdoclasique.

A. Lumière envisage les lésions pulmonaires du choc anaphylactique dans leur ensemble et les trouve polymorphes. Si l'animal meurt au bout de quelques minutes, il y a congestion pulmonaire sans hémorragies. Si s'exitus ne se produit qu'au bout de plusieurs heures, apparaissent tantôt des modifications rappelant l'hépatisation rouge de la pneumonie, mais le plus souvent, surtout dans les cas de morts plus tardives, une atélectasie parfois très marquée, à tel point que le parenchyme deviendrait plus dense que l'eau. A. Lumière cherche à expliquer cette atélectasie; elle n'est pas due à un épanchement pleural, ni à une obturation des bronchioles par des exsudats, il n'y a pas de phénomènes inflammatoires. L'auteur se demande « si les changements qui surviennent dans les échanges et dans la composition du sang, ne détermineraient pas une modification de l'excitabilité du centre bulbaire respiratoire, qui se transmettrait aux muscles de Reissens et aux sphincters musculaires lisses, qu'on trouve, d'après Müller, à l'origine des compartiments alvéolaires ».

Comparant ces constatations anatomiques avec celles d'Auer et Lewis, l'auteur se demande la raison de leur divergence; il avoue n'avoir pas rencontré l'état

de distension pulmonaire décrite par les savants étrangers. Il arrive à cette conclusion que ayant utilisé des doses seulement paramortelles d'antigène déchaînant, il ne s'est pas mis dans les conditions voulues pour obtenir les effets annoncés par Auer et Lewis et qui se manifestent avec des doses 20 à 40 fois supérieures à la dose mortelle suffisante. Pour Lumière, « primitivement, l'excitation par les flocculats, doit provoquer une contracture réflexe de la musculature pulmonaire, qui se traduit par une dilatation alvéolaire peu marquée pour les doses faibles, considérable pour les doses excessives ; puis, si la proportion d'antigène n'a pas dépassé certaines limites, si l'animal résiste, tout au moins pendant un temps suffisamment long, l'effet irritatif s'épuisant, la réaction inverse se manifeste, comme dans tous les phénomènes physiologiques en général, et l'atélectasie apparaît ».

Les taches hémorragiques retrouvées sur le poumon ne s'observent pas à la suite de mort par choc anaphylactique et doivent être considérées comme des résultantes du mode de sacrifice quand il est nécessaire.

Nous rapprocherons des constatations anatomiques expérimentales observées au niveau du poumon, au cours du choc anaphylactique, des protocoles d'autopsie, rares à la vérité, que l'on relève au cours de la crise d'asthme. Ces deux ordres de phénomènes présentent des analogies diverses (ressemblance des symptômes, nature albuminoïde des substances provocatrices, sensibilité des asthmatiques aux sérums,

spécificité des causes asthmatogènes, alternance avec d'autres manifestations rattachables à l'anaphylaxie, crise hémoclasique; reproduction expérimentale par Manoïloff chez le cobaye sensibilisé ausérum d'asthmatique, par circulation intrapulmonaire d'une solution de cristaux de Charcot Leyden). Cependant, bien des asthmes ne sont pas d'origine anaphylactique, et les phénomènes anaphylactiques sont différents de la crise d'asthme; l'analogie des symptômes a une valeur relative, la reproduction expérimentale de l'asthme par des causes nettement anaphylactiques a rarement été réussie; la crise hémocalsique est un signe de dérèglement vaso-sympathique, sans avoir forcément une cause anaphylactique.

Il est toutefois intéressant de comparer aux faits expérimentaux les lésions anatomiques considérées comme caractéristiques de la crise d'asthme. Les observations d'accès mortels authentifiés demeurent très rares (Protocoles de Fraenkel, de Jezierski, Ellis, Mönckeberg, Marchand, Lemierre, Léon Kindberg et Jean Levesque). Les lésions caractéristiques consistent en la présence de bouchons muqueux intrabronchiques contenant des éosinophiles, des spirales, des cristaux; la desquamation bronchique accompagne l'état catarrhal, enfin des éléments cellulaires (éosinophiles) infiltrent les tuniques bronchiques et parfois les alvéoles d'alentour réagissent, elles sont souvent distendues par l'emphysème.

Quant aux descriptions du poumon anaphylactique, elles ne sont pas univoques. Auer et Lewis insistent sur l'état emphysémateux; Lumière, au contraire, sur l'aspect souvent atélectasique.

L'examen histologique, outre des hémorragies, révèle pour Schlecht et Schwenker une infiltration bronchique et alvéolaire péribronchique par des éléments à prédominance éosinophile, cependant Weinberg et Seguin émettent un doute sur l'éosinophilie pulmonaire anaphylactique. Quant à Lumière, il signale de véritables processus pneumoniques dans le choc prolongé.

En définitive, il semble bien que les réactions pulmonaires ne soient pas identiques dans le choc et la crise d'asthme. L'état catarrhal avec bouchon muqueux, constant dans l'asthme, manque dans les accidents de choc ; d'autre part, les réactions alvéolaires semblent beaucoup plus importantes dans l'anaphylaxie pulmonaire que dans l'asthme.

CHAPITRE III

Lésions anatomiques dans la maladie sérique et les injections répétées d'albuminoïdes

Aux réactions anaphylactiques proprement dites, s'apparentent de très près les phénomènes du type de la maladie sérique, où l'effet toxique de l'injection est retardé et ne se produit qu'au bout de quelques jours. La répétition des doses contribue à rendre les manifestations plus intenses, fréquentes et précoces. Certains auteurs, tels von Pirquet et, plus récemment, de Lavergne, assimilent en tout point les accidents sériques aux accidents anaphylactiques proprement dits ; la réaction sérique se produirait au bout du temps nécessaire à la sensibilisation, grâce à la persistance des principes du sérum hétérogène dans les humeurs.

Il faut rapprocher des phénomènes sériques d'autres faits d'ordre d'ailleurs surtout expérimental, et

relatifs aux injections répétées d'albuminoïdes, qui ne sont pas toxiques en première injection ; ainsi, les effets des petites inoculations répétées d'ovalbumine, ou des injections renouvelées de liquides organiques ou d'extraits d'organe. Ces réactions, auxquelles on pourrait adjoindre les chocs anaphylactiques répétés, formeraient un groupe spécial dans l'intoxication protéique à côté des substances nocives, dès la première injection et à effet immédiat.

Ces modes d'intoxication auraient pour caractéristique d'exiger soit une période de maturation, soit la répétition des doses. Ils s'opposent donc aux protéiques poisons d'emblée (sérum d'anguille, mytilo-congestine, venins de serpents, toxines microbiennes), produits qui ne seront pas envisagés dans cet ouvrage.

Les ACCIDENTS SÉRIQUES seront d'abord étudiés.

Ils comportent des réactions locales au voisinage de l'injection et des réactions générales.

Parmi les manifestations locales, le *phénomène d'Arthus* se réalise chez le lapin, dans les conditions suivantes, d'après Arthus.

Un lapin reçoit sous la peau tous les 6 jours 5 cc³ de sérum de cheval. Après les trois premières injections, le sérum se résorbe en quelques heures.

Après la 4^{me} injection, il provoque une infiltration molle disparaissant seulement au bout de deux à trois jours. Après la 5^{me} injection, il laisse une infiltration dure, se résorbant après 5 à 6 jours; après la 6^{me}, se forme une masse dure, qui persiste plusieurs semaines; après la 7^{me}, se produit de la gangrène locale. Il ne s'agit pas d'un phénomène d'accumulation, car

les inoculations répétées de 10, 20, 40 cc³, répétées tous les jours, ne donnent pas d'accidents.

« Si l'on pratique les injections sous la peau de l'oreille, on engendre un œdème très volumineux, accompagné de rougeur intense, mais cet œdème longtemps persistant, n'est qu'exceptionnellement accompagné de destruction du tissu.

« Si l'on injecte le sérum dans l'épaisseur des muscles d'un lapin préparé par 5 à 6 injections de sérum de cheval, espacées de 7 en 7 jours, quelques centimètres cubes de sérum de cheval, on développe, au moins parfois, des lésions microscopiques, représentées par des masses caséeuses, accumulées entre les muscles et par des altérations particulières du tissu musculaire. »

Arthus réalise, d'autre part, des phénomènes analogue avec l'injection sous-cutanée d'ovalbumine au 1/3 chez le lapin. « L'animal reçoit une première injection sous-cutanée au niveau de la paroi abdominale antérieure de 10 c. d'ovalbumine au 1/3 le 2 mai; le surlendemain, la résorption est totale. Une deuxième injection est pratiquée le 8 mai dans la même région; le 9 mai, la résorption est totale. De même après la 3^{me} injection, le 14 mai. Le 20 mai, après une nouvelle injection, il y a retard de la résorption (terminée seulement le 23 mai). Les injections suivantes pratiquées le 26 mai et les 1^{er} et 6 juin, donnent lieu, les deux premières à des œdèmes et à une infiltration caséeuse; la dernière, à une plaque de nécrose cutanée, qui évolue lentement, se dessèche et tombe vers le 25 juin, laiss-

« sant une vaste surface irrégulière rougeâtre, analo-
« gue à celle que l'on observe dans des circonstan-
« ces semblables avec la nécrose séro-anaphylacti-
« que. »

Arloing et Courmont, dès 1896, avaient pressenti la loi énoncée par Arthus en analysant les effets obtenus dans le traitement des tumeurs malignes, par le sérum d'âne (normal ou préalablement inoculé par du suc d'épithélioma). Les injections de sérum d'âne ainsi préparé à des néoplasiques, amènent une régression de la zone inflammatoire périphérique de la tumeur, mais peuvent entraîner des symptômes réactionnels (œdème, purpura, éruption) au niveau des piqûres ou même à distance. Ces symptômes apparaissent après la 5^{me} injection en moyenne, et dans un délai d'autant plus rapproché de la piqûre, qu'on avance davantage dans le traitement. Ils disparaissent au bout de quelques heures à quelques jours.

L'étude histologique des phases du phénomène d'Arthus est rapportée par Césaris Demel. Si le fragment, dans les cas légers, est prélevé après la fluxion, la *restitutio ad integrum* est la règle. La circulation est rétablie, le transsudat réabsorbé, les éléments morphologiques du tissu ne présentent aucune modification dégénérative. Si la biopsie est réalisée pendant la réaction, elle assiste à des transsudations abondantes dans les interstices des tissus avec vaso-dilatation associée. Les troubles vasculaires amènent à une phase plus avancée des phénomènes de dégénérescence, puis une véritable nécrose ; les modifications locales s'accompagnent précocement d'infiltra-

tion dans les interstices des tissus et à l'intérieur des vaisseaux d'éléments éosinophiles en grande abondance.

Au moment de l'installation de la nécrose, apparaît une réaction inflammatoire due soit à l'action purement chimique des produits de désintégration cellulaire qui possèdent un fort pouvoir chimiotactique positif, soit à l'apport surajouté d'éléments microbiens qui trouvent une entrée facile dans les solutions de continuité déterminées à la surface de la peau par la nécrose. Schlecht et Schwenker, faisant l'étude de la réaction locale du phénomène d'Arthus, constatent à son niveau une éosinophilie intense, alors que l'éosinophilie générale reste faible. Ils attribuent cette éosinophilie locale à une action chimiotactique de l'anaphylatoxine.

Quelques cas de phénomènes d'Arthus gangréneux ont été publiés chez l'homme, ainsi Boulloche et Henri Bénard ont observé un jeune enfant, qui, à la suite d'une injection de sérum, présenta, au point d'inoculation, de l'œdème, puis du sphacèle, dont l'évolution fut si rapide et se fit avec une telle intensité, que la mort survint vers le 10^{me} jour.

Aviragnet et Hallé, chez 4 petits malades, ayant eu antérieurement une ou plusieurs injections de sérum antidiphtérique, ont observé, après une nouvelle injection, l'apparition locale d'un placard d'œdème pseudo-phlegmoneux, se compliquant rapidement de nécrose hémorragique. Tous ces cas se terminèrent par la mort. Pirquet publie également dans son livre un cas de phénomène d'Arthus accompagné de nécrose chez l'homme, suivi de guérison.

De même, M. Péhu signale un cas de phénomène d'Arthus gangréneux, avec guérison. Un enfant ayant reçu une injection de sérum antidiphthérique en octobre 1917, est réinjecté en février 1919 (5 injections de 100 c, sous-cutanées ou intramusculaires), quelques heures après, apparaît dans la peau du flanc droit une plaque d'une teinte violacée, ardoisée de l'étendue de la paume de la main d'un adulte. Consécutivement, il ne se produit pas d'abcès, mais rapidement, en quelques jours, s'élimine une véritable eschare cutanée, laissant à nu le tissu cellulaire avec décollement profond de ses bords.

Il faut rapprocher des réactions locales d'Arthus les *inflammations méningées* consécutives à des réinjections sériques, dans les espaces sous-arachnoïdiens. Sicard et Salin ont étudié l'histologie des réactions méningées aseptiques provoquées chez l'homme. Ces auteurs ont montré, après des injections de sérum de cheval, chez des individus à cavité méningée normale, qu'une ponction lombaire pratiquée trois ou quatre heures après, permettait de constater une abondante polynucléose, qui, trois jours plus tard, faisait place à une lymphocytose, pouvant persister plus de deux mois. Une deuxième injection, faite ultérieurement, donnait les mêmes signes réactionnels. Sicard et Salin ont eu l'occasion de pratiquer l'autopsie de 3 malades qui avaient reçu les jours précédents des injections sous-arachnoïdiennes ; chez deux malades, morts le 2^e et 3^e jour après l'injection, ils trouvèrent une congestion intense des méninges, surtout localisée au département sacro-

lominaire septoméningé postérieure, mais remontant jusqu'à la région dorsale supérieure et même jusqu'à la région cervico-bulbaire. Au microscope, on trouvait une abondante infiltration lympho-polynucléaire, au niveau des vaisseaux spinaux postérieurs, des racines postérieures et des culs-de-sac ganglionnaires rachidiens.

Les auteurs font remarquer que les éléments cellulaires polynucléaires et lymphocytes de réaction étaient repris à l'intérieur même des vaisseaux et des espaces périvasculaires, et de là, véhiculés au dehors du sac arachnoïdopie-mérien à travers la dure-mère dans le tissu cellulaire du trou de conjugaison, avoisinant le ganglion rachidien.

Ils ne considèrent pas ces lésions comme spécifiques, mais comme pouvant être obtenues même par des solutions chlorurées isotoniques.

Hutinel et Darré regardent, au contraire, la méningite sérique comme due, non pas seulement à une irritation locale, mais à un processus anaphylactique.

Outre les réactions locales, soit sous-cutanées, soit, dans certains cas, sous-arachnoïdiennes, *la maladie sérique* décrite par Von Pirquet comprend des accidents généraux qui doivent être analysée maintenant.

Au premier plan se classent des exanthèmes qu'Hartung divise en urticariens, scarlatiniformes, érythèmes diffus, rougeoleux, polymorphes, exsudatifs, mixtes, et quelquefois hémorragiques. Leur étude anatomique a été tentée expérimentalement : Becière, Chambon et Ménard injectèrent à des veaux

1/100^{me} de leur poids de sérum, quatre d'entre eux tombèrent malades avec des exanthèmes et de la fièvre, et l'un, des phénomènes articulaires. Les exanthèmes à caractère urticarien ou à type de papules morbilliformes s'accompagnèrent d'une forte infiltration de la peau. L'examen histologique ne montra rien de caractéristique.

Aronson, provoqua chez des chevaux des éruptions papuleuses après injections de sérum de malades syphilitiques. Von Pierkowski, au contraire, regarda ces papules comme des accidents sériques. Schutz, qui examina les fragments, trouva au microscope une infiltration de l'épiderme et du derme par des petites cellules, avec disparition des papilles et desquamation de la couche cornée, et avec œdème du derme.

Les réactions générales de la maladie sérique intéressent aussi le système lymphatique, et, en particulier, les ganglions, étudiés par Zielezinger, Baginsky, Cnyrim, Adolph et Hartung, Freyberger. L'hypertrophie ganglionnaire débute 7 à 8 jours après l'injection, par un accroissement progressif des ganglions du territoire de l'injection, avec augmentation brusque au moment des phénomènes généraux et lors de l'exanthème; la généralisation est possible, dans le cas de grosses injections, aux ganglions du même côté ou même du côté opposé. Gaston Poix signale des changements du parenchyme ganglionnaire, et son augmentation de volume. Chez l'homme, aucune recherche n'a été faite à ce sujet. Mais expérimentalement, Czczowiska a donné une description minutieuse du ganglion sérique. Il a expérimenté, avec

du sérum de chèvre sur des cobayes et examiné histologiquement les ganglions. Il trouve constamment, dans les follicules et dans la pulpe, des amas de cellules, qui, à un faible grossissement, apparaissent assez nettement jaunes, et qui, à un plus fort grossissement, laissent voir que la coloration jaune est due à de nombreux petits corpuscules et à de plus rares goutelettes, le tout remplissant les lymphocytes augmentés de volume et les cellules endothéliales hypertrophiées. Les corpuscules signalés se colorent par le soudan III jusqu'à teinte écarlate et oranger rouge ; l'acide osmique donne des résultats variables. Czeczowska range ces éléments dans le groupe des lipochromes. Les sinus ganglionnaires sont élargis par place.

L'auteur retrouve de petits amas de lipochromes dans le territoire des îlots de Malpighi, dans la rate, qui est chargée de pigments. La moelle osseuse est riche en éléments lymphoïdes et on rencontre de nombreuses figures de division des cellules médullaires.

Roger et Josué étudient l'influence des injections sous-cutanées de sérums thérapeutiques sur la moelle osseuse. Les animaux (lapins) sont sacrifiés 4 jours après l'injection. Les auteurs examinent d'abord le cas des animaux ayant reçu du sérum de lapin normal. Après inoculation de 2 cc., ils observent les faits suivants : le centre de la moelle conserve à peu près son aspect habituel, tandis qu'à la périphérie, l'intérieur des travées est infiltré de cellules ; les diverses variétés d'éléments cellulaires, y compris les cellules géantes, prennent part au processus ; mais

ce sont surtout les lymphocytes qui augmentent de nombre. Or trouve une assez grande quantité de globules rouges nucléés et, vers la zone corticale, une notable accumulation de globules sanguins.

Le sérum normal de cheval se comporte comme le sérum de lapin, mais est plus énergique. Avec une dose de 2 cc, on assiste à une accumulation de globules rouges dans les parties périphériques de la moelle remplissant les lacunes du tissu. On rencontre en même temps un certain degré d'épaississement des fibrilles, qu'on ne remarque pas avec le sérum de lapin. Avec 1 cc. on voit surtout proliférer les lymphocytes et les cellules géantes. Avec 2 cc. on provoque la multiplication de tous les éléments cellulaires ; les lymphocytes dominant, puis viennent les globules rouges nucléés, puis les cellules neutrophiles.

L'injection de sérum antitétanique produit les mêmes effets que le sérum normal.

Au contraire, le sérum antidiphthérique provoque des modifications spéciales. En injectant seulement un centimètre cube, les auteurs constatèrent, au bout de 24 heures, une prolifération qui porte sur toute l'étendue de la coupe et non plus seulement sur les parties périphériques. Cette prolifération va augmentant les jours suivants. Au 4^{me} jour, Roger et Josué constatent que le tissu est constitué par une nappe de cellules ; les travées en sont infiltrées ; les fibrilles sont normales ou peu épaissies ; les aréoles graisseuses persistent, mais diminuent de volume, étouffées. Enfin, on trouve dans les parties périphériques, une accumulation de sang dans les travées des sinus. Il

existe une très grosse prédominance des lymphocytes et globules rouges nucléés.

Von Pirquet, dans son livre sur la maladie du sérum, outre les exanthèmes, les modifications des organes lymphoïdes et hématopoïétiques, signale les fluxions articulaires et il insiste sur les œdèmes sous-cutanés, qu'il considère comme de cause locale, par obstruction capillaire et non d'origine rénale. Il dit n'avoir jamais observé de néphrite hémorragique comme Freymann. La question des néphrites sériques a d'ailleurs été extrêmement discutée. Les observations cliniques sont en général fort complexes, d'autre part, les résultats expérimentaux d'injections sériques n'ont pas été univoques. Wissmann trouva que les reins étaient congestionnés et constata au microscope, que les vaisseaux étaient gorgés de sang et les cellules des tubuli remplies de granulations réfringentes. Dans les expériences de Kossorotoff les altérations ont été plus marquées ; il y avait hyperhémie du foie et du rein, dégénérescence trouble et granuleuse des tubes contournés.

Cependant d'autres expérimentateurs sont d'avis opposés ; V. Kahl den a injecté 16 cc. en 4 jours à un lapin et 12 cc. à un cobaye ; l'examen microscopique ne démontra aucune lésion au niveau des reins et du myocarde. Zagari et Calabrese n'ont pas observé non plus de lésions rénales chez les animaux qui avaient reçu du sérum. Poix a injecté à des lapins 5 à 15 cc. de sérum antidiphtérique ; deux animaux reçurent même 3 fois 25 cc. L'examen histologique ne révéla rien d'appréciable. Linossier et Lemoine pré-

tendent, par contre, avoir réalisé des lésions de cytolysse des tubes contournés par injection de sérum de cheval, de bœuf, de génisse ou même du sérum humain. Les auteurs, en tout cas, ne signalent pas d'exsudats leucocytaires inflammatoires.

Lemaire, dans sa thèse sur les accidents séro-toxiques, décrit enfin une réaction spéciale chez le lapin, constituée par une plaque de nécrose à la face plantaire des deux métatarses. Au début, la peau se dénude sur l'étendue d'une pièce de 0 fr. 50, et s'ulcère rapidement. La plaie prend un aspect nécrotique, saigne facilement. Elle acquiert les dimensions d'une pièce de un franc. Cette ulcération est symétrique, siège toujours à la face plantaire des deux métatarses postérieurs.

Elle reste superficielle et guérit spontanément. L'ulcération se cicatrise. La cicatrice a l'aspect d'une production cornée faisant une saillie ovoïde. Lemaire n'a jamais observé cette lésion que chez la moitié des lapins en expérience, alors que dans le cas d'injection unique, cette lésion ne survient qu'une fois sur trois. Pfeiffer a signalé l'action nécrotique analogue du sérum normal chez le lapin. Lemaire ajoute que Baudoin a obtenu une lésion identique en injectant de l'alcool dans le nerf sciatique du lapin. Il suggère l'idée que la nécrose cutanée, consécutive aux inoculations sériques, relève peut-être d'une névrite du nerf sciatique. Mais l'examen histologique du tronc nerveux chez un animal en expérience ne révéla que des lésions très légères.

A ce propos, il faut citer les travaux de ces derniè-

res années sur les névrites post-sérothérapiques, avec paralysies amyotrophiques douloureuses souvent de type radiculaire, intéressant parfois le sympathique comme l'a signalé A. Thomas, et donc, dans ce cas, de siège extrarachidien. La cause de ces névrites est encore discutée, toxine (Jean Lépine), ou sérum ? Quant à leur nature anatomique, aucun examen n'a pu être pratiqué et l'on est réduit encore à des hypothèses. S'agit-il d'une névrodocite de Sicard avec œdème et modifications du tissu cellulo-grasieux étranglant la racine dans la traversée osseuse ? S'agit-il d'œdème localisé, dissociant les cloisons interfasciculaires et laissant après lui des désordres persistants, vu la fragilité de la fibre nerveuse ; est-ce une névrite en foyer, névrite urticarienne, comme le pense A. Thomas.

Les centres médullaires peuvent être atteints comme dans le pseudo-tabès rapporté par Babonneix, ou la paralysie ascendante de Morichau-Beauchant.

Des lésions décrites dans la maladie sérique, il faut rapprocher les effets des PETITES DOSES RÉPÉTÉES D'ALBUMINOÏDES, même non toxiques en eux-mêmes, comme l'ovalbumine et le sérum de cheval. Feuillie, les faisant entrer dans le groupe des agents leucopathiques, à côté des toxiques minéraux, comme l'acide chromique, ou des toxiques organiques, comme la cantharidine, ou des agents anaphylactoïdes, comme les peptones, s'attache à démontrer, par de multiples expériences, leur rôle dans la genèse des inflamma-

tions. Feuillié règle ainsi son protocole expérimental, dont il considère plusieurs modes :

« Répartir sous la peau d'un chien de 15 à 20 kilogs, en une dizaine de piqûres séparées, 40 à 100 cc³ de blanc d'œuf pur aseptique, sacrifier l'animal le lendemain ; ou bien faire, avec des intervalles de 48 heures, 3 à 6 injections semblables : sacrifier l'animal après quelques jours, quelques semaines, ou quelques mois. »

Ou bien :

« Injections sous-cutanées à des cobayes de 300 à 400 gr., de un dixième de centimètre cube, de un demi, un ou deux centimètres cubes de sérum antidiphtérique ou de sérum normal de cheval. »

Ou encore :

« Injections sous-cutanées à des lapins de 2 à 3 kilogs, de un demi ou 4 cm³ de sérum antidiphtérique ou de sérum normal de cheval. »

Enfin :

« Injections sous-cutanée, à des lapins de 2 à 3 kilogs, de un dixième ou un vingtième de cm³ de toxine diphtérique ou saignées répétées. »

Feuillié emploie également l'action du choc anaphylactique. Il se sert du chien qu'il sensibilise au sérum antidiphtérique, au sérum de cheval normal ou à l'ovalbumine, il gradue l'intensité du choc par le nombre d'injections préparantes (de une à trois à huit jours d'intervalle) et par le volume de l'injection déchaînante (deux à vingt centimètres cubes). Il use également du choc peptonique. Il réalise ainsi soit le choc violent, mais non mortel, soit, par injections

intraveineuses, des chocs légers (2 à 4 à intervalle de 48 heures), soit même des chocs silencieux qui seraient les plus efficaces.

Les injections de protéiques ou les chocs créent pour Feuillié une dyscrasie leucopathique, véritable maladie des leucocytes, avec leucolyse. Cette dyscrasie des leucocytes produit des flux leucopathiques par la fuite des leucocytes vers les canaux évacuateurs et les cavités réceptrices, ou vers les épines irritatives; cette chasse se fait sous l'influence de l'appétence éliminatrice de l'organisme. Les globules blancs empruntent la voie des capillaires surtout lymphatiques, leur affluence est cause parfois de véritables barrages (Alquier).

Ainsi se forment des îlots inflammatoires composés de lymphocytes, qui se transforment *in situ* en plasmocytes et en fibroblastes; la petite cellule ronde des scléroses est une lymphocyte venue du sang.

Le flux leucopathique constitue pour Feuillié le phénomène primordial, et la sclérose est pour lui indépendante de l'état des cellules nobles qu'il aurait trouvées souvent en plus mauvais état dans des zones sans sclérose que dans les régions fibrosées. Il aurait réalisé chez le chien des scléroses nettes du foie et du rein en 9 jours, 7 jours et même 5 jours; l'îlot inflammatoire simple peut se produire en quelques minutes après le choc.

Les fibroses auraient d'ailleurs tendance à disparaître avec le temps au bout de quelques semaines ou quelques mois.

Les scléroses leucopathiques s'observent sur les

points les plus variés de l'organisme : peau, tissu cellulaire, séreuses, articulations, glandes, tube digestif, vaisseaux, cœur, méninges, nerfs, oreille moyenne, moelle osseuse, tissu adénoïde.

L'auteur complète sa théorie par la notion des cercles vicieux leucopathiques, la leucolyse agissant secondairement au processus causal, pour provoquer à son tour, par la libération des albuminoïdes du leucocyte un véritable effet peptone, la leucopathie s'aggravant ainsi d'elle-même.

Feuillié décrit ainsi ses lésions types, il note dans le Rein : 1° de vastes infiltrations lymphocytaires entre les tubuli contorti, parfois en nodules ou en gommies. Au contraire, les lésions des tubuli contorti eux-mêmes peuvent être infimes, à moins qu'ils ne soient étouffés par l'infiltration primitive; 2° Des infiltrations aussi abondantes, ordonnées souvent uniquement autour des glomérules, refoulant les tubuli contorti adjacents. La sclérose est manifeste même en 5 jours.

Le fait que certains poisons comme le mercure peuvent maintenir pendant de longues semaines d'énormes lésions des tubuli contorti, sans qu'il y ait d'infiltration lymphocytaire, ni d'épaississement du collagène, tend à prouver que ce n'est pas la lésion parenchymateuse qui déclanche la sclérose.

La néphrite interstitielle évolue donc pour son propre compte, « elle a pour origine des flux leucopathiques donnant une néphro-leucose... Elle n'est « pas sous la dépendance directe des lésions tubulaires qui, si elles existent, au début ne sont que

« concomitantes... La sclérose peut continuer à se
« serrer et à s'accroître, même après cessation des
« orages dyscrasiques ayant produit les flux leuco-
« pathiques; à plus forte raison si l'état pathologi-
« que persiste ».

Mais plus tard, à son tour, la néphrite intersti-
tielle, par les scléroses péri-glomérulaires et inter-
vasculo-tubulaires, va gêner l'excrétion rénale et
produire une dyscrasie, dont l'effet retentira sur l'or-
ganisme tout entier et le rein; elle se combinera aux
leucopathies dues à d'autres causes (froid, infection
pulmonaire) pour produire les poussées aiguës au
cours de la néphrite chronique. Encore un exemple
de cercles vicieux leucopathiques.

Feuillié analyse ensuite les altérations hépathi-
ques. Il constate que l'infiltration lymphocytaire des
espaces portes se fait aussi rapidement que celle du
rein : surtout après les chocs. Elle débute autour des
canalicules biliaires, là où les voies lymphatiques
sont le mieux différenciées. Avec la même rapidité
peut se produire une infiltration de la gaine centro-
lobulaire, décrite par Gilbert et Villaret. L'infiltra-
tion entre les travées manque d'ordinaire au début,
mais se voit plus tard. En 7 jours et même 5 jours on
peut avoir chez le chien la reconstitution d'une cir-
rhose dite biveineuse, mais régie en réalité par les
pôles lymphatiques biliaires et centro-lobulaires. Les
travées hépatiques sont refoulées, c'est l'opposé de
la conception de Fiessinger, où la cirrhose agit par
remplacement.

Du point de vue pulmonaire, en sacrifiant l'animal

le lendemain de la dernière injection, Feuillié constate un flux de leucocytes à travers l'épithélium bronchique avec vasodilatation des vaisseaux bronchiques. Dans la lumière s'accumulent des lymphocytes et des globules rouges, secondairement l'épithélium bronchique peut-être arraché et desquamer, mais primitivement il est intact.

Chez le chien sacrifié quelques jours après avoir reçu une injection sous-cutanée d'ovalbumine à dose moyenne, l'auteur signale qu'à l'ouverture du thorax, les lobes inférieurs s'affaissent incomplètement, ils sont rougeâtres, mous, flottants. A la coupe microscopique, apparaissent sur presque toute l'étendue circonscrivant des cavités emphysémateuses, de vastes nappes congestives avec nombreux noyaux dont la plupart sont des lymphocytes. Par place ils s'accumulent en volumineux nodules à contour variable, tantôt arrondis ou ovalaires ressemblant à des gommes, tantôt allongés. Ces nodules ont l'aspect réticulé, mais sont indépendants des follicules péribronchiques normaux; il s'agirait de formations récentes apparues au cours de la période expérimentale.

Les fibres élastiques sont dilacérées.

Feuillié signale des dilatations simples ou une véritable dislocation bronchique en masses bronchomusculaires, divisant en petites portions le pourtour bronchique et comprenant chacune l'épithélium et la couche musculaire, affectant dans certains cas l'allure de massues à manche grêle. L'épithélium est souvent réduit à l'état cubique. L'auteur considère ces lésions comme un véritable emphysème broncho-

pulmonaire. Il signale des altérations d'endartérite.

Si on a laissé survivre l'animal, la sclérose apparaît en 5 à 6 jours. Le Van Giéson colore nettement dans les travées intercavitaires une fine charpente irrégulière de collagène. Dans les nappes qui en sont infiltrées, les lymphocytes se transforment d'abord en plasmazellen, qui s'allongent par la suite et organisent le tissu conjonctif.

Feuillié prétend que les fortes doses d'albuminoïdes réalisent l'emphysème atrophique, tandis que les petites doses répétées créent l'infiltration lymphocytaire et la sclérose. L'emphysème et l'infiltration sont réalisables en quelques heures.

L'auteur a examiné également les effets des injections d'albuminoïdes ou de peptones sur la moelle osseuse, il a constaté des phénomènes hémorragiques avec diapédèse, et « pérévolution décadente » d'éléments venus du sang ». Après répétition des chocs il obtient la sclérose d'origine lymphocytaire, l'ostéite raréfiante, la décalcification, le rachitisme; de même il décrit des scléroses ganglionnaires. Ces altérations seraient à rapprocher des leucémies expérimentales, réalisées par Pentimalli au moyen d'injections répétées de blanc d'œufs.

Les conclusions de Feuillié ne concordent pas avec un certain nombre de travaux traitant des effets dus aux injections d'albuminoïdes et qu'il faut maintenant envisager.

Parmi ces études, les unes considèrent en particulier l'action de l'albumine sur le rein, d'autres sur le foie.

En ce qui concerne le rein, Miss Bridge Adams, dans des recherches entreprises sous la direction de Conheim et Weigert, ne put constater aucune lésion rénale après des injections expérimentales de blanc d'œuf à des lapins.

Tous les auteurs qui ont suivi, ont contredit ces résultats. Sosath, puis Kuipers, observant l'augmentation de volume du rein et les altérations constantes de l'épithélium des tubuli, pensaient que les glomérules étaient aussi atteints, de même Lecorché et Talamon. Tout en rappelant que Semmola, Laborde et Seigert rapportèrent des cas de néphrite parenchymateuse dues à l'ovalbumine, et que H. Weiss, se servant de sérum étranger chez le chien, trouva de l'hyperémie du cortex rénal; Sollmann et Brown, dans leur article de 1901, accordent cependant une importance très réduite aux lésions qu'ils constatent. Les auteurs pratiquèrent le sacrifice de leurs animaux (chien, lapin, cobaye), en général plusieurs jours après l'injection. Les reins de presque tous les sujets montraient un plus ou moins grand degré de congestion de la substance corticale et médullaire. Il n'existait pas de dégénérescence notable chez le chien; chez le lapin, l'épithélium des tubes contournés se présentait toujours trouble et même parfois déjà hyalin et vacuolaire, avec, dans plusieurs cas, des grains de pigments non ferrugineux, et, dans la lumière des tubes, des formations hyalines résultant de la coagulation des urines albuminoïdes; mais ces modifications, sauf la dernière indiquée, sont rencontrées souvent chez des animaux vierges d'injec-

tions. Les auteurs ne font pas allusion en tous cas à une infiltration quelconque du parenchyme par des éléments inflammatoires. Castaigne, à l'aide d'injections d'hémoglobine à des lapins, se rend compte qu'avec de faibles doses, l'hémoglobine ne s'élimine pas dans les urines, mais, à l'examen histologique, les cellules des tubuli paraissent infiltrées de teint ocre. Par contre avec des doses fortes à un animal sain, ou à des doses faibles chez des animaux à reins malades, il se produit de l'hémoglobinurie, et les cellules des tubuli contorti sont beaucoup plus lésées. Les cellules s'emparent donc des granulations albuminoïdes pour leur faire subir la digestion cellulaire, mais si l'apport de l'albumine hétérogène devient trop considérable, les cellules surchargées laissent échapper dans l'urine des granulations de cette albumine et de leur propre perturbations cellulaires très nettes; suffisamment prolongées il peut créer des lésions graves.

Castaigne et Rathery, Chiray ont minutieusement noté les altérations rénales provoquées par l'ovalbumine. Ils divisent les modifications cellulaires en cytolyse du 1^{er}, 2^e et 3^e degré. La cytolyse du premier degré se manifeste par l'apparition d'une auréole claire, libre de toutes granulations dans la zone périnucléaire. La striation basale de Heidenhain tend à disparaître. La bordure en brosse et le noyau restent normaux. La cytolyse du deuxième degré comporte un noyau boursoufflé ou rétracté, toujours irrégulier, prenant fortement les colorants. La bordure en brosse est bien conservée. Dans la

zone inférieure, tout contre la membrane basale, les granulations sont encore visibles sur une très faible épaisseur.

La cytolyse du 3^e degré comprend deux types; ou bien la membrane basale et la bordure en brosse ont seules persisté, alors que toutes les granulations et même souvent le noyau ont complètement disparu, ou bien, et plus fréquemment, la bordure en brosse elle-même est dilacérée par l'éclatement cellulaire et n'est plus guère représentée que par des débris. Il ne persiste plus qu'une membrane basale très nette, tout le reste du tube est rempli par un magma soit amorphe et se colorant intensément, soit réticulaire et limitant de larges mailles comblées par de rares granulations, des débris de brosse et de noyau.

Castaigne, Rathery et Chiray procédèrent de plusieurs façons différentes chez le lapin et chez le chien.

Chez le lapin, dans une série d'observations, ils injectèrent, par voie intraveineuse, une petite dose de blanc d'œuf recueilli aseptiquement, battu avec des perles et centrifugé, la dose variait de 2 à 8 c. Le sacrifice fut pratiqué deux heures après, au moment de l'apparition d'albumine dans les urines. L'aspect microscopique du rein n'était pas modifié. A l'examen histologique, il s'agissait de lésions parcellaires du premier degré de Castaigne et Rathéry, siègeant par îlots très réduits, quelques glomérules étaient congestionnés. Il n'existait aucune infiltration interstitielle.

Les animaux qu'on ne sacrifia qu'un mois plus tard ne présentaient aucune altération des tubuli.

Dans un lot de lapins, les auteurs pratiquèrent, toujours par voie intraveineuse, une série d'injections d'ovalbumine de 2 c. tous les jours pendant plusieurs semaines. A l'examen microscopique ils constatent une augmentation de volume et une congestion des vaisseaux de la substance corticale, mais ne prédominant pas sur les glomérules qui paraissent relativement indemnes; en revanche les épithéliums des tubuli contorti montrent de façon constante des lésions graves. Il ne s'agit plus d'altérations insulaires, mais de modifications d'ensemble, bien que certaines zones présentent des lésions plus avancées. En effet, les auteurs notent qu'alors que presque partout on trouve des altérations répondant au premier au ou deuxième degré de la cytolyse protoplasmique, dans certaines zones les lésions sont beaucoup plus avancées, les cellules ayant complètement éclaté, de telle sorte qu'on ne reconnaît ni leurs formes, ni leur aspect classique; il n'existe plus, dans le tube contourné ainsi altéré, qu'une membrane basale très nette, tout le reste n'est qu'un magma soit amorphe et se colorant d'une façon intense, soit réticulaire et limitant de larges mailles vides ou comblées par de rares granulations, des débris de brosse ou de noyau. Il n'existe pas d'infiltration interstitielle.

Un autre lot de lapins reçut une série de 20 injections intraveineuses successives d'ovalbumine et ne fut sacrifié que plusieurs mois après. Les constata-

tions indiquèrent des lésions parcellaires de néphrite interstitielle avec intégrité du reste du parenchyme rénal. Il semble, pour les auteurs, que parmi les lésions constatées dans les examens du lot précédent, celles du premier et deuxième degré aient pu régesser, tandis que celles du troisième degré se soient organisées en lésion chronique. Autour des tubes altérés ont afflué des leucocytes, comme il se voit nettement dans les coupes de reins d'animaux sacrifiés un mois après leur dernière injection.

Dans une autre série d'expériences, Castaigne et Rathery ont pratiqué des injections sous-cutanées d'ovalbumine au lapin.

Ils sacrifient l'animal 30 heures après l'inoculation de 40 c. de blanc d'œuf, ils trouvent les glomérules normaux et les tubes contournés, en de nombreux îlots, en voie d'altération et de cytolysse du deuxième et troisième degrés.

Ils ne remarquent pas d'infiltration interstitielle. Chez les lapins qui n'ont reçu qu'une très faible dose et sont sacrifiés un mois après, tout est normal. Les animaux, qui ont reçu une forte dose et sacrifiés un à deux mois après, montrent quelques îlots de lésion chronique (atrophie tubulaire, dilatation du tube avec aplatissement et transformation du protoplasma). Il n'existe pas de leucocytes.

Dans le cas d'injections multiples d'ovalbumine (4 à 7 injections de 10 à 30 c. échelonnées sur 15 jours à 2 mois, en variant le point l'inoculation et en éliminant les suppurations) se rencontrent des altérations typiques des tubes contournés (deuxième et troisième

degré), les glomérules sont normaux. Il n'y a pas d'infiltration interstitielle.

Chez le chien, les auteurs ont injecté en 7 piqûres 150 c. de blanc d'œuf et ils ont remarqué des îlots très nombreux de tubes contournés en cytolyse du premier et deuxième degré.

Les glomérules sont normaux, mais on note une abondante infiltration leucocytaire intertubulaire, périvasculaire et périglomérulaire se faisant par îlots isolés. L'infiltration est parfois d'une telle abondance qu'elle masque les éléments du tissu rénal. Les leucocytes sont surtout des mononucléaires à noyau clair; par place se trouvent quelques rares polynucléaires. En aucun cas les auteurs n'ont constaté le passage de ces leucocytes à l'intérieur des tubes contournés, ni leur transformation en cylindres.

Nobecourt et Paiseau ont également étudié les lésions rénales chez des lapins après injections répétées de blanc d'œuf de poule par la voie gastrique ou rectale. En cas de mort, l'examen des pièces fut pratiqué. Parmi les reins, les uns étaient normaux, les autres présentaient des congestions; d'autres enfin montraient la lésion de cytolyse protoplasmique décrite par Castaigne et Rathéry, Chiray. Elle portait uniquement sur les tubes contournés qui prennent l'aspect clair et transparent. « Celui-ci est dû à une
« raréfaction des granulations de la cellule qui ont
« disparu dans la zone sus-nucléaire et ne forment
« plus dans la partie basale que quelques bâtonnets
« assez espacés les uns des autres. » La bordure est

intacte, la cellule non modifiée dans sa forme. Les tubes clairs sont irrégulièrement répartis, souvent toutefois ils forment des amas surtout abondants dans le voisinage des glomérules et de leurs vaisseaux. La répétition des injections s'est montrée sans gros effet sur les altérations. Les dégâts cellulaires semblent être fugaces, car chez les animaux ayant de l'albumine on rencontrait des lésions, mais la nécropsie effectuée après la disparition de l'albumine ne les mettait plus en évidence.

Les conclusions de Castaigne, Rathery, Chiray, Nobecourt et Paiseau sont donc très différentes des résultats de Feuillié, puisqu'ils n'admettent pas, hormis le cas du chien, aucune infiltration leucocytaire précoce. Chez le lapin ils ne la décrivent que très tardivement, s'installant un mois après la cessation des injections répétées. En tous cas, ils la considèrent, à l'encontre de Feuillié, comme toujours secondaires à des lésions de cytolyse des tubes contournés.

En ce qui concerne les altérations notées au niveau du foie par Feuillié, certaines expériences de H. G. Wehl tendraient à les confirmer. Cet auteur par des injections répétées, chez le lapin, d'une protéine étrangère quelconque comme la peptone de Witte, ou du sang hétérogène provoque des lésions de cirrhose hépatique. Des résultats analogues, mais à des degrés moindres, sont aussi obtenus par Wehl chez le cobaye et chez le chien. Cependant F. Arloing, Noël, Martin et Spassitch n'ont pas décrit d'îlots inflammatoires, dans le parenchyme hépatique, au

cours de l'anaphylaxie chronique (7 chocs en 3 mois) provoquée par voie digestive par le sérum de cheval, et favorisée par les altérations de la muqueuse intestinale même légère sous l'influence d'injection de bile associée au sérum. Ces auteurs ont relevé par place la disparition de la bordure en brosse des cellules intestinales avec souvent grosse hyperplasie cellulaire et réaction inflammatoire à polynucléaires dans l'axe conjonctif vasculaire, réaction accompagnée de production de masses éosinophiles dégénérées. Les mêmes auteurs ont signalé des foyers nécrotiques sous capsulaires avec acidophilie cellulaire. Les lésions intestinales permettraient l'entrée plus facile du protéique et l'atteinte hépatique, mais sans lésions cirrhotiques.

Quant aux modifications pulmonaires consécutives aux chocs répétés, si Besançon et Israël de Jong admettent une origine colloïdoclasique possible des bronchites et catarrhes avec flux leucocytaire signalé par Letulle à travers l'épithélium intact de la muqueuse bronchique, ces mêmes auteurs considèrent que les crises d'asthme répétées ne peuvent créer la sclérose pulmonaire.

L'intoxication protéique embrasse, à côté de l'action des albumines toxiques par inoculations répétées, l'effet des LIQUIDES ORGANIQUES ET DES EXTRAITS D'ORGANE.

Gouget et Thibaud, dans les archives de médecine expérimentale de 1911, consacrent un article aux altérations hépatiques consécutives aux injections répétées de divers *liquides organiques*. Ils rappellent

qu'avec le sérum humain Linossier et Lemoine ont réalisé des lésions rénales, à l'encontre de Lindemann et de Rathery; enfin ils citent que Cawadias, par des injections intrapéritonéales de sérum humain chez le cobaye, a produit des lésions des épithéliums rénaux, et des lésions hépatiques moins accentuées, consistant en une dégénérescence granuleuse de certains îlots cellulaires avec andophilie du protoplasma et pycnose nucléaire. Gouget et Thibaud ont opéré sur le lapin et le cobaye. Ils ont inoculé au lapin pendant 3 mois tous les deux jours 15 c. de sérum humain. A l'autopsie ils ne constatent rien de macroscopique, mais à l'examen histologique une congestion en petites hémorragies au voisinage de la veine centrale du lobule hépatique et dans la zone intermédiaire; dans les espaces portes, ils notent, çà et là, un début d'infiltration embryonnaire et même de sclérose. Celle-ci apparaît sous forme de tractus à disposition nettement périlobulaire. Dans un lobule ils ont noté un petit foyer de dégénérescence cellulaire caractérisé par la pâleur des cellules et la perte des noyaux. Chez le cobaye, les auteurs ont pratiqué des doses de 5 c. tous les deux jours, 5 sont morts 15 jours à 1 mois après; 3 autres ont été sacrifiés au bout de 3 mois. Sur le nombre, 3 ne montrèrent pas d'altérations hépatiques, deux autres présentèrent de la congestion, 3 autres enfin des altérations hépatiques assez notables. Chez l'un de ces derniers dominèrent des lésions cellulaires en îlots avec acidophilie du protoplasma et rétraction des noyaux. Ailleurs certaines cellules claires

tendaient à perdre leur noyau. Le deuxième animal atteint se présenta porteur d'un foie cardiaque avec, dans les zones intermédiaires, quelques cellules en voie de dégénérescence et çà et là de petits foyers de désintégration avec travées tendant à s'orienter concentriquement, se colorant en rouge clair. Dans l'intervalle les capillaires étaient gorgés de sang. Certains foyers plus évolués apparaissaient fibreux. Gouget et Thibaud ont également porté leur attention sur les effets du liquide d'ascite. Ils citent les expériences de Le Play qui pratique des injections intrapéritonéales de 15 à 18 c. de liquide tous les 8 jours et qui note au niveau du foie une infiltration du tissu conjonctif périportale avec tendance à l'organisation fibreuse, canaliculite et péricanaliculite, congestion marquée des veines sus-hépatiques. Le parenchyme est peu touché sauf dans les expériences de longue durée, où l'on observe une dégénérescence vitreuse du protoplasma cellulaire avec caryolyse. D'un côté des reins existent des lésions de néphrite parenchymateuse. De leur côté, Gouget et Thibaud inoculent aux cobayes, tous les deux jours, 5 à 10 c. d'ascite cirrhotique; 4 sujets meurent au bout de 40 jours à 3 mois et demi, deux autres sont sacrifiés au bout de deux mois et demi; chez deux animaux le foie est normal, chez deux autres apparaît de la congestion avec petites hémorragies. Chez les deux derniers, morts au bout de trois mois et demi, le foie est très atteint, de petites taches jaunes se voient à l'œil nu, l'aspect rappelle le foie cardiaque, avec infiltration leucocytaire. Dans un cas, des cellules

atrophiquées étaient enserrées dans le grillage d'un stroma abondant. Enfin, Gouget et Thibaud essayèrent la toxicité du liquide d'œdème qui ne se manifesta pas par des lésions nettes.

Divers expérimentateurs ont employé *des injections d'extraits d'organe*.

Castaigne et Rathery décrivent des lésions de cytolysé des tubes contournés après injection de parenchyme rénal.

Sollmann et Brown ont observé que l'injection intraveineuse d'extraits de muscles de lapin produit chez le lapin une dégénérescence très avancée de l'épithélium rénal, les autres organes étant normaux. Les extraits de muscle humain, de chien ou de poulet ne provoquent pas d'altération.

Fiessinger, dans sa thèse, relate des expériences d'injection de nucléoprotéides rénales d'une autre espèce et décrit des lésions de dégénérescence granulo-graisseuse périportale avec parfois réaction interstitielle. Au niveau du rein il note dans certains cas de la tuméfaction trouble des tubes contournés, branche ascendante et descendante, et de la congestion glomérulaire.

Fiessinger, Ravina et Jovin, à propos des rapports spléno-hépatiques, citent les travaux de Le Play et Ameuille, qui ont constaté, après plusieurs injections d'extraits de rate, une congestion intense du foie, en même temps qu'un état opaque du protoplasma et de la dégénérescence grasseuse périssus-hépatique. Fiessinger, Ravina et Jovin procèdent par autorésorption en traumatisant la rate de l'animal,

et en le sacrifiant quelques jours après, ils se basent sur l'étude du chondriome et ils notent de la chondriolyse péri-sushépatique; dans quelques cas ils décrivent des étoiles d'homogénéisation avec vacuolisation autour de l'espace porte et des plages de dégénérescence avec agglomération du chondrome.

Les réactions des organes viscéraux, foie et rein en particulier, aux injections répétées d'albuminoïdes sont encore l'objet de discussion. Dans la maladie sérique, alors que le tissu lympho-conjonctif présente des modifications intenses soit localement soit à distance, les altérations rénales ne sont pas admises par Von Pirquet. Dans les cas d'injections répétées d'albuminoïdes à petites doses, Feuillie décrit au niveau des viscères des « flux » inflammatoires primitifs, alors que la majorité des auteurs les considère comme de peu d'importance, du moins au niveau du rein et du foie, et en tous cas secondaires à des lésions de la cellule noble du parenchyme.

CHAPITRE IV

Cas mortels d'accidents anaphylactiques avec autopsie chez l'homme

Ces observations sont très rares. Elles concernent surtout des réactions au cours de traitement sérique soit après la première injection, soit à la réinjection, et en particulier par la voie méningée.

Les exemples suivants rapportés d'abord ont trait à des effets de première inoculation de sérum thérapeutique.

Mac Keen relate un cas de mort subite par réaction prophylactique de sérum antidiphtérique chez un enfant, et trouve à l'autopsie une persistance de nodules de nombreux ganglions lymphatiques submaxillaires dans le néo-cortex, des plaques de Peyer rudimentaires, une rate hypertrophiée, un cœur, des reins normaux, des poumons avec un léger degré

De même, Mac Callum relate une mort immédiate chez un enfant après une injection primitive de

sérum. A l'autopsie se rencontre une hypertrophie notable des ganglions mésentériques, mais aucune lésion d'organe. Le ventricule gauche est vide et contracté, le ventricule droit est flasque, rempli d'un sang fluide foncé. L'estomac contient le dernier repas ingéré.

Enfin Gurd et Roberts citent l'histoire d'un soldat de 30 ans, qui, à la suite de blessures, reçut une injection de sérum. Deux heures après apparurent des vomissements, de la diarrhée sanguinolente, du collapsus avec mort en 24 heures. A l'autopsie, pratiquée quatre heures après le décès, ils notent une congestion marquée du rein et du foie avec dilatation légère des viscères creux. Les poumons sont volumineux et très congestionnés, présentant une dilatation alvéolaire considérable et une quantité de petites suffusios hémorragiques sous-pleurales analogues à celles de l'anaphylaxie expérimentale chez le cobaye. Au microscope, on constate une dislocation complète des alvéoles transformées en une série de cavités irrégulières pleines de fibrines et de globules sanguins.

Suivent maintenant une série d'observations d'*accidents après réinjections sériques*. Péhu rapporte les cas suivants de morts secondaires à des réinjections sériques.

« Obs. I. — B..., enfant de 4 ans, entre pour diph-
« térie. Réinjectée par voie sous-cutanée au 32^e jour
« avec du sérum de veine rénale recueilli sur une
« chèvre (10 c.). Une heure après l'injection, rougeur

« locale intense. Pas d'éruption urticarienne. Le len-
« demain matin la température monte à 38°2. On
« note alors un érythème scarlatiniforme généralisé
« peu intense. Dans la nuit suivante, soit 48 heures
« après l'injection, elle commence à vomir tout ce
« qu'elle ingère. Début d'une agitation qui augmente
« peu à peu. Elle remue sans cesse dans son lit.
« Pouls très rapide imperceptible. A partir de 19 h.,
« facies violacé. Pas de mouvement convulsif. Res-
« piration rapide; pas de cheyne-stokes. La tempé-
« rature est montée peu à peu. Sept heures avant la
« mort elle était de 41°3. Décès sans aucun phéno-
« mène particulier. L'autopsie a montré seulement
« un gros thymus (15 g.) et un noyau caséeux très
« limité, de petit volume, au lobe supérieur du pou-
« mon droit. Rien ailleurs.

« L'examen histologique (Professeur Paviot) du
« thymus du foie, des reins, de la rate, n'a montré
« aucune particularité à retenir. »

« Obs. II. — G. E..., 4 ans. Diphtérie avec état gé-
« néral moyen, mais ayant présenté vers le quaran-
« tième jour une conjonctivite pour laquelle, au
« quarante-cinquième jour on pratique une réinjec-
« tion de sérum antidiphtérique. Un quart d'heure
« après l'injection, apparition d'un érythème scarla-
« tiniforme sur les deux membres inférieurs, sans
« prurit. Une heure après éruption généralisée avec
« bulles urticariennes. Etat général brusquement
« aggravé sans phénomènes objectifs particulière-
« ment marqués. Décès en 22 heures.

« A l'autopsie. Bronchopneumonie suppurée des
« deux lobes inférieurs et surtout lésions rénales ;
« substance corticale avec aspect délavé, jaune blan-
« châtre; pyramides de coloration violacée.

« En somme, macroscopiquement, altération consi-
« dérable des reins qui ont l'apparence de la dégé-
« nérescence graisseuse. »

« Obs. III. — D... J., 2 ans. Diphtérie pharyngée à
« évolution régulière, ayant débuté le 4 juin 1913,
« sans phénomènes particuliers, sérothérapie par
« voie sous-cutanée : 20 et 10 c. Revient le 11 août
« 1913 porteur d'une diphtérie laryngo-trachéale,
« dans laquelle l'examen bactériologique a montré
« l'existence du bacille de Loeffler; 65 jours après
« l'injection première, réinjection sous-cutanée de
« 30 c. de sérum antidiphtérique. Deux heures après,
« apparition sur tout le corps d'un urticaire intense
« avec élévation thermique à 38°4. Au bout de 24
« heures, crise convulsive d'apparition brusque avec
« 40°3, les yeux ayant plafonné. Mouvements convul-
« sifs généralisés aux 4 membres. Durée trois quarts
« d'heure. Calme pendant 1/15^e de minute; puis, à
« nouveau, convulsions généralisées, continuation
« de cette alternance de calme et de symptômes ner-
« veux jusqu'au soir du 13 août; donc pendant envi-
« ron 30 heures, série de crises convulsives généra-
« lisées sans phénomènes particuliers dans l'inter-
« valle. Pendant les 24 heures qui ont précédé la
« mort, la température s'est maintenue à 40°5. Décès
« 13 août à 1 heure du matin.

« L'examen histologique des reins (Professeur Paviot) a montré l'existence d'une néphrite subaiguë avec infiltration de cellules inflammatoires au niveau des glomérules et des espaces intertubulaires. »

M. Péhu et Bertoye rapportent enfin une quatrième observation. Il s'agissait d'un enfant de 8 ans atteint de purpura généralisé rhumatoïde consécutif à une scarlatine, avec hémorragies cutanées récidivantes, et aggravation progressive. On pratiqua d'abord une injection de 10 c. de sérum de cheval le 3 février, puis le 12 mars on lui fit une injection de sérum antidiphtérique intraveineux afin d'employer une thérapeutique de choc curateur devant l'échec des hémostatiques habituels. 30 secondes après l'introduction du sérum dilué l'enfant devint brusquement cyanique en apnée avec arrêt du cœur.

A l'autopsie. « Pas de modification péritonéale. La masse intestinale n'est pas congestionnée, plutôt pâle. Les veines mésentériques, la veine-porte, ne sont pas gorgées de sang ou turgescentes. Le foie déborde de un travers de doigt les fausses côtes. Il a une couleur ocre un peu violacée, et, lui non plus, n'a pas une apparence congestive. Le volume de la rate est un peu augmenté. La surface extérieure de ces deux organes ne présente aucun épaississement, ni aspect dépoli.

« Les poumons emplissent toute la cage thoracique des deux côtés. Ils ne sont en aucune façon rétractés autour de la colonne. Leur face antérieure est

« blanc ardoise et paraît exsangue. A la palpation,
« extérieurement, ils sont mous, ne reprennent pas
« leur forme et ont une consistance de caoutchouc.
« Même aspect à la face postérieure, et, seuls, envi-
« ron deux travers de doigt aux bases, en arrière,
« des deux côtés ont une coloration ardoisée, un
« aspect d'atelectasie. Les cavités droites du cœur
« paraissent un peu distendues, mais cet aspect ne
« présente rien d'anormal.

« L'ouverture des organes montre les points sui-
« vants : Dans le foie, nombreuses taches décolorées,
« chacune de la dimension d'une pièce de un franc.
« Dans le cœur quelques rares caillots post-mortem;
« le myocarde est un peu décoloré, mais encore
« ferme. Rien à noter dans la rate et dans les reins.
« L'estomac est vide. Dans l'intestin complètement
« déroulé, pas de sang; toutefois, en certains points,
« notamment à la partie moyenne du grêle, quel-
« ques suffusions sanguines, disposées transversale-
« ment par rapport à l'intestin. Les centres nerveux
« examinés très soigneusement ne présentent ma-
« croscopiquement aucune altération. Surrénales, au-
« cune particularité. Au niveau du hile gauche, plu-
« sieurs ganglions augmentés de volume franche-
« ment caséeux; ils contiennent une substance molle
« marron d'Inde. On ne retrouve cependant aucune
« trace visible de tuberculose ancienne ou récente
« dans le parenchyme pulmonaire. A signaler seule-
« ment que, à la base correspondant aux zones ate-
« lectasiées, existe une hépatisation manifeste : le
« parenchyme est très sombre, plonge, et, par la

« pression, on fait sourdre en abondance des bron-
« ches moyennes et petites du pus jaune fluide, peu
« aéré. La section du parenchyme ne présente au-
« cune modification : il n'est pas congestionné, au
« contraire plutôt exsangue. Aucune embolie; pas
« d'infactus. »

M. Péhu et Bertoye relatent l'examen histologique
pratiqué par Ch. Gardère. « Les coupes de rate, de
« reins, de surrénales, d'intestin, de myocarde, n'ont
« montré aucune altération histologique. Dans le
« foie il n'existe pas de lésions cellulaires; les capil-
« laires sont dilatés et, par endroits, contiennent des
« îlots de polynucléaires. Pas de dégénérescence
« graisseuse. Le poumon présentait des lésions limi-
« tées parcellaires de broncho-pneumonie banale.
« En d'autres points prélevés sur la portion macros-
« copiquement saine des deux poumons, le micros-
« cope n'a montré que la pénétration modérée de
« certains alvéoles par des cellules desquamées et
« des leucocytes enserrés dans un très fin réseau
« fibrineux. Les coupes du bulbe rachidien n'ont
« montré, ni hémorragie, ni dilatation vasculaire,
« pas de leucocytes autour des vaisseaux. Les cel-
« lules nerveuses ont conservé un aspect normal, ou
« du moins, ne présentent pas d'altérations décela-
« ble par les colorants habituels. »

Au cours de la *sérothérapie dans les méningites*
on a signalé également des cas de mort. Suit l'obser-
vation de Courtois-Suffit et Dubosc.

Il est question d'une méningite cérébro-spinale
traitée pendant 7 jours consécutifs par des injec-

tion intrarachidiennes de 20 à 30 c. Cinq jours après, apparition de phénomènes douloureux articulaires et réapparition des signes méningés qui avaient à peu près totalement disparu. On pratique alors, malgré la disparition du méningo-coque le liquide céphalo-rachidien une injection de 30 c. de sérum. La nuit suivante, le malade délire. Le lendemain, raideur très accentuée. Le surlendemain, gêne respiratoire et le jour après, mort.

A l'autopsie le protocole indique :

Dure-mère adhère au crâne et aux méninges sous-jacentes. Après ouverture de la dure-mère, les méninges sont absolument saines, sans exsudation ou la plus petite fausse membrane à leur surface.

A noter un peu d'œdème cérébral à la partie la plus convexe des deux hémisphères.

L'hémisphère droit présente de l'œdème de la face interne du bord supérieur. Les noyaux sont intacts. Le cervelet, la protubérance et le bulbe ne montrent rien d'anormal. Les méninges rachidiennes sont indemnes sur toute leur longueur. Le poumon gauche crépite, léger œdème pulmonaire, le poumon surnage. Le poumon droit surnage. Légères plaques calcaires à l'origine de l'aorte. Cœur droit, rien à noter. Rate en putréfaction. Rein droit légèrement décoloré un peu scléreux. décortication facile. Rein gauche très congestionné.

Hutinel et Darré présentent une observation de mort ayant succédé à un choc survenu une heure et demie après une injection de 30 c. de sérum intrarachidien.

A l'autopsie ils trouvent de la congestion des deux poumons sans œdème, ni hémorragie, quelques petits tubercules anciens en partie calcifiés dans les ganglions du médiastin; congestion assez vive des organes abdominaux sans lésions tuberculeuses appréciables macroscopiquement. Du côté du système nerveux, méningite tuberculeuse typique avec granulations le long des sylviennes, dans les plexus choroïdes et au niveau du cervelet, mais surtout congestion très intense de tout l'axe cérébro-spinal surtout marquée au niveau de la moelle et de la base du cerveau. Au niveau du bulbe et dans toute la région cervicale de la moelle, la congestion est à son maximum et l'on voit sous les méninges de larges placards hémorragiques ayant tous les caractères de foyers hémorragiques récents. Sur les coupes pratiquées à ce niveau, il n'y avait pas d'hémorragies visibles à l'œil nu.

Des cas de mort par *anaphylaxie hydatique* suivis d'autopsie ont également été relatés.

Le cas de Chauffard concerne un malade pris brusquement de malaise avec crise épileptiforme après une ponction de kyste, et retrait de 10 c. A l'autopsie furent notées une congestion asphyxique des poumons et des reins, de la congestion des vaisseaux méningés, des ecchymoses ponctiformes de la substance blanche, un cœur contracté en systole et vide de sang, du liquide dans le péritoine.

Dans le cas d'Augier, après une opération pour un kyste du foie, le soir de l'opération collapsus. A l'autopsie. Pas de trace de réaction péritonéale, Eosinophiles dans la paroi du kyste. Pas d'hémorragie.

Un cas mortel de Dufour fut à peu près négatif comme constatations anatomiques.

Dans la thérapeutique par *les injections de lait*, Bouchut et Bonafé ont présenté un cas de mort immédiate; l'autopsie fut à peu près négative.

Dans l'anaphylaxie pour le lait chez le nourrisson, Bauer observe de l'emphysème pulmonaire, sans pneumonie; de même Schlossmann et Finkelstein. Ils remarquent que la muqueuse du canal digestif présente de la congestion, des ecchymoses et des signes de phlegmasie aiguë, mais pour Hutinel les lésions de gastroentérite aiguë préparent au contraire l'anaphylaxie.

De façon générale les cas d'accidents anaphylactiques avec autopsies sont rares, présentent le plus souvent des altérations anatomiques dues à une maladie antérieure. Il semble qu'il n'existe ni lésions caractéristiques, ni constantes du choc, quoique les phénomènes pulmonaires soient peut-être le plus souvent cités (turgescence, congestion ou anémie, emphysème).

DEUXIÈME PARTIE

Recherches expérimentales

CHAPITRE PREMIER

Technique expérimentale

Nous avons employé plusieurs procédés dans nos recherches expérimentales, nous avons opéré sur le cobaye et sur le lapin.

Sur le cobaye nous nous sommes servis d'ovalbumine, et nous avons à l'aide de cette substance protéique réalisé le choc unique ou répété; nous avons également avec ce produit pratiqué des injections rapprochées, sans sensibilisation préalable du sujet injecté.

Nous avons prélevé le blanc d'œuf dans un récipient stérilisé pour éviter les contaminations secondaires, le contenu de l'œuf pouvant être considéré comme aseptique. Il en a été réalisé ensuite une émulsion dans le sérum physiologique.

La technique destinée à produire le choc anaphylactique a été empruntée à M. Langeron, qui nous a conseillé la marche suivante : On se sert d'une sus-

pension d'ovalbumine au 1/10 sans le sérum physiologique. La sensibilisation est obtenue par une injection de 3 c. de la suspension au 1/10, dans le péritoine; 12 à 14 jours après il est pratiqué une injection déchaînante de 1/2 à 1 c. de la solution au 1/10 par la voie durale. Après trépanation latéralement à la suture médiane, le liquide est poussé sous la dure-mère à l'aide d'une aiguille à extrémité recourbée. Consécutivement se produit souvent, en particulier quand la manœuvre a été rapide, un état d'hébétude avec chute de l'animal, dû à une compression passagère des hémisphères, mais promptement le cobaye se remet, les accidents proprement anaphylactiques ne sont que plus tardifs, et ne se déclanchent en général qu'après un délai de quelques minutes. Ils sont variables dans leur intensité, foudroyants et mortels en quelques instants, ou se prolongeant par un état de crise pendant près de 48 heures avec exitus consécutif, ou enfin disparaissant petit à petit avec guérison complète de l'animal. Sur 27 sujets en expérience, onze moururent de choc aigu, 4 présentèrent du choc prolongé mortel, 12 enfin firent des manifestations mineures et se rétablirent. Quant à la symptomatologie, dans les cas graves elle se manifeste par la chute de l'animal précédée parfois de mouvements de rotation et de manège, entrecoupés de crises convulsives d'une extrême violence; il y a de la parésie du train postérieur. D'autrefois les manifestations respiratoires sont au premier plan avec secousses diaphragmatiques, bruit de clapet, rejet de liquide d'œdème par la bouche. Ces accidents res-

piratoires durèrent dans un cas de façon subintrante pendant 48 heures de suite. Les signes mineurs du choc consistent en des éternûments répétés, du prurit, du clapotement des mâchoires, du hérissément du poil en boule avec faciès léonin, de l'apathie, enfin signe très constant, de l'incontinence des matières et des urines.

Chez les animaux qui ont échappé à la première injection déchainante, pour réaliser des chocs répétés, nous avons eu recours, suivant le conseil de Lan-geron, à de nouvelles doses mais après un intervalle d'au moins 10 jours, le cobaye ayant tendance à s'immuniser. Les voies d'introduction ont été choisies en alternant leur mode, soit la voie dure-mérienne ($1/2$ c.), soit la voie intrapéritonéale (5 c. de la suspension au $1/10$). Les sujets, après des manifestations variables, sont morts du troisième au cinquième choc. Sur les 12, trois ont présenté à la suite d'un quatrième choc un état de marasme qui les a enlevés entre 8 et 15 jours avec chute du poil, amaigrissement, apathie.

Telles ont été les méthodes utilisées pour réaliser chez le cobaye le choc anaphylactique soit unique, soit répété. Dans une autre série d'expériences nous avons injecté à des cobayes, non sensibilisés, des doses répétées quotidiennes de blanc d'œuf sous la peau de l'abdomen (2 c. pur ou en solution diluée dans du sérum physiologique). Sur 12 animaux, l'un est mort après 15 injections journalières, un autre a présenté une réaction inflammatoire lardacée sans pus de la paroi abdominale et a été sacrifié à la **douzième injection.**

Les 10 autres ont été sacrifiés en bonne santé apparente, 6 dès la fin de la série d'inoculations, 4 deux mois après.

Nos recherches sur le lapin ont été effectuées à l'aide de sérum de cheval préparé pour l'usage thérapeutique. La technique a consisté à sensibiliser les animaux par 4 injections sous-cutanées de 5 c. à 8 jours d'intervalle. La première injection déchaînante a été faite, 8 jours après, dans les veines de d'oreille à la dose de deux centimètres cubes. Sur 9 animaux en expérience, un est mort en état de coma 3 jours après. Quant aux 8 autres, on essaya par la même voie des inoculations de plus en plus rapprochées (de 15 à 2 jours d'intervalle); entre la deuxième et la huitième injections déchaînantes, ils entrèrent dans une phase de marasme qui les frappa à peu près tous avec amaigrissement, perte du poil, anorexie, apathie, au point que 4 succombèrent. Les 4 autres au contraire se rétablirent complètement, malgré la continuation d'injections subintrantes (jusqu'à 17). Ils furent sacrifiés quelques jours après la dernière, en bonne santé apparente.

CHAPITRE II

Lésions hépatiques dans l'anaphylaxie et au cours des injections répétées d'albuminoïdes

Effets sur la cellule des réactions anaphylactiques

Nous nous sommes plus particulièrement adressés au parenchyme hépatique pour étudier les effets produits sur la cellule viscérale, au cours des manifestations anaphylactiques. Nous nous sommes basés, en effet, pour en apprécier les lésions, sur l'examen du système mitochondrial, or il n'est connu dans aucun organe avec autant de précision que dans le foie, du point de vue morphologique et physiologique. Nous citerons, en particulier, à ce sujet, la thèse de Doctorat ès sciences du Professeur Agrégé Noël, et divers articles du même auteur. D'autre part, l'ar-

chitecture bien ordonnée du système lobulaire permet des repérages plus faciles au cours de la recherche des lésions souvent délicates.

Enfin il est permis de penser que les autres organes abdominaux participent aux mêmes influences que la glande hépatique, témoin des modifications, cliniquement très importantes, qui se passent dans le domaine du splanchnique et des viscères de la cavité péritonéale.

Il est à remarquer que les altérations du chondriome, élément au fond très résistant, n'ont pas de valeur qu'en elles-mêmes, mais par le fait aussi qu'elles sont des indicateurs de la souffrance hépatique, même alors qu'elles restent minimales. Si la chondriolyse a permis en effet d'élever d'un degré plus haut la connaissance de la pathologie cellulaire, elle en demeure toutefois un reflet simplement grossier, mais cependant précieux en l'état actuel des choses.

Nous décrirons tout d'abord la technique histologique que nous avons employée pour mettre en évidence le chondriome.

Le prélèvement des fragments a une importance capitale dans son moment et dans son mode d'exécution.

Nous nous sommes efforcés de recueillir les pièces immédiatement après la mort de l'animal, nous avons rejeté de parti pris de notre matériel expérimental (primitivement plus important que les observations apportées), tous les fragments que l'on n'avait pu précipiter dans le fixateur moins de dix minutes après l'exitus,

Il est une autre précaution indispensable à la sûreté du résultat, c'est le soin apporté à la section des tranches hépatiques, section qui doit être pratiquée avec un bistouri bien en main, très aiguisé. Les plus fins possible, transparents, ne dépassant pas 1 à 2 millimètres d'épaisseur et en assez grand nombre, ces fragments seront portés dans un flacon contenant au moins 100 c. du liquide de Regaud, préparé extemporanément.

Formol à 40 %..... 20 c.

Bichromate de potasse à 3 %.... 80 c.

Il est bon d'ajouter un peu de carbonate de chaux qui neutralise le formol, s'acidifiant vite à la lumière. On changera trois fois, à 24 heures d'intervalle, la solution de chaque flacon, en préparant le mélange sitôt avant l'usage. On chromisera ensuite pendant une moyenne de 21 à 25 jours les fragments hépatiques dans une solution de Bichromate à 3 %. Il sera bon d'effectuer plusieurs prélèvements échelonnés sur plusieurs jours, car la chromisation est inégale suivant les échantillons, et l'optimum n'a pas de règle absolument fixe.

Après lavage 24 heures à l'eau courante, il sera procédé à la déshydratation et à l'inclusion à la paraffine, suivant la méthode ordinaire.

Toutes les manipulations décrites ci-dessus demanderont une manutention délicate sous peine de dilacérations qui donneraient lieu à des erreurs.

Un des temps difficiles de la préparation des pièces est certainement la coupe. Nous l'avons pratiquée sur nos blocs au 1/400. Les tissus chromisés assez

longtemps se coupent souvent mal, il y aura lieu de tourner doucement le microtome et parfois d'imbiber son rasoir et son bloc de buée, petits moyens souvent très utiles à une bonne technique.

Enfin, après séchage des coupes à l'étude, nous avons procédé comme suit :

toluène N° 1,
toluène N° 2,
collodionnage,
alcool absolu,
alcool formol,
lavage.

Nous avons intercalé la méthode de Pall qui permet d'obtenir des fonds blancs sur lesquels se détacheront mieux les chondriocontes.

Solution de permanganate à 0,25 % un quart d'heure jusqu'à teinte orangée.

Lavage rapide.

Décoloration dans l'acide oxalique en solution à 0,25 %.

Lavage prolongé un quart d'heure à l'eau courante.

La coloration par la méthode de Regaud à l'hématoxyline est celle qui nous a donné les meilleurs résultats.

Mordantage à l'alun de fer ammoniacal à 4 % pendant 24 heures.

Lavage prolongé à l'eau courante.

Bain colorant à l'hématoxiline de Regaud 24 heures à froid.

Lavage.

Différenciation à l'alun de fer ammoniacal
à 1 %.

Nous insistons sur l'utilité du lavage prolongé qui suivra : eau de source une heure au moins.

Telle est la technique que nous avons employée, si nous l'avons décrite assez longuement, c'est qu'elle est de première importance dans les résultats et l'interprétation de tout ce qui touche au chondriome.

Il est à remarquer que de façon générale les espaces portes sont mieux fixés que les espaces sus-hépatiques. Nous avons choisi le cobaye comme animal d'expérience, bien que, au point de vue technique histologique, il soit moins favorable que le lapin tant pour la fixation, que pour la difficulté des coupes, et que du point de vue anaphylactique il soit plus difficile de réaliser chez lui des chocs répétés et rapprochés étant donné son immunisation acquise.

Ce choix a été guidé par le fait de la fréquence quasi constante de la coccidiose chez le lapin, réalisant des nappes de chondriolyse très étendues en particulier périportales; *la chondrionie du cobaye au contraire nous a semblé remarquablement stable chez les cobayes témoins.*

Il est indispensable pour la juste interprétation de lésions souvent délicates consécutives au choc anaphylactique de ne s'adresser qu'à des portions de parenchyme bien fixées.

Nous avons dû, pour comparer plus exactement les préparations, numérer les cellules lésées et rapporter leur nombre à la quantité d'espaces portes rencontrés dans la coupe. Nous avons appelé ce

rapport « *index chondriolytique* » si bien que par exemple un index chondriolytique de 5, signifie que

$$\frac{\text{nombre de cellules atteintes}}{\text{nombre d'espaces portes}} = 5$$

L'index chondriolytique n'a d'ailleurs qu'un intérêt de comparaison, et il n'indique pas que chaque espace porte à 5 cellules altérées, étant donnée la très grande inégalité qui règne entre l'effet du choc sur les espaces portes d'une même préparation. Ce terme de rapprochement a l'avantage de correspondre à peu près à une étendue équivalente de surface tissulaire, étant donné le balancement à peu près égal entre petits et grands espaces portes pour une portion de parenchyme. A noter que nous avons fait entrer dans le nombre des cellules atteintes non seulement celles avoisinant l'espace porte, mais aussi d'autres, malades dans les travées. L'index chondriolytique, nous le répétons, n'a qu'une valeur comparative, sans signification absolue.

Nous avons appelé « *chondriolyse maxima* » le nombre de cellules atteintes autour de l'espace porte le plus touché d'une préparation. Ce terme de comparaison a donc, lui, une valeur absolue.

Nous nous excusons d'introduire dans l'étude de réactions aussi variables que les effets anaphylactiques des données aussi précises, mais nous avons cru qu'il était cependant possible d'établir dans les grandes lignes quelques repères permettant un essai d'interprétation de l'effet des conditions anaphylactiques sur la cellule.

A savoir :

- du choc aigu unique mortel en quelques minutes,
- du choc aigu unique mortel en plusieurs heures,
- du choc succédant à des chocs répétés et mortels en quelques minutes,
- du choc succédant à des chocs répétés et mortels en plusieurs jours en anaphylaxie chronique.

Nous nous sommes servis, pour les réaliser, de *l'ovalbumine*, substance non toxique en première injection, différente en cela de la mytilocongestine, dont Fiessinger et Ravina ont analysé l'effet sur le chondriome.

L'ovalbumine réalise par excellence le poison anaphylactique.

Lésions dans le choc aigu unique mortel en quelques minutes

Les dégâts sont en général minimes.

Nous avons réuni 8 protocoles expérimentaux à ce sujet. (Obs. 3, 24, 27, 29, 33, 35, 50, 51.)

Or, pour deux cobayes (Obs. 3 et 33) il n'a été trouvé aucune lésion. Pour cinq (Obs. 24, 27, 29, 35, 50), les dégâts ont été très réduits, l'index chondriolytique ne dépassant pas 1, la chondriolyse maxima autour d'un espace porte oscillant entre 2 et 5 cellules. Dans un seul cas (Obs. 51) les altérations ont été plus mar-

quées et l'index chondriolytique a atteint 4, la chondriolyse maxima était de 11.

En quoi consistent les lésions ? La chondriolyse se reconnaît au fait que les plastes, les gouttes ou les filaments du chondriome tendent à vésiculiser, à disparaître et à se raréfier jusqu'à absence totale dans le protoplasme cellulaire. D'autre part, les vestiges du chondriome prennent des formes anormales en très gros plastes. Le protoplasma perd son architecture, différencie, les vacuoles digestives s'effacent, et il y a une sorte d'homogénéisation du contenu cellulaire avec fond granuleux. Quant au noyau, il reste toujours visible.

Comment se distribuent les lésions ? Dans les cas de dégâts réduits, ce sont les cellules du pourtour de la veine porte qui sont atteintes, le plus souvent en groupes de 2, 3, 4, sur une seule épaisseur, ou sous forme de coin, une cellule n'étant pas en contact direct avec le vaisseau. Dans ces cas, nous n'avons pas trouvé de dilatation marquée des capillaires débouchant dans la veine porte.

Dans l'observation 51, où les lésions furent plus étendues, là encore le maximum d'altération a résidé autour des espaces portes, frappant une partie de la circonférence sur une épaisseur, mais s'étendant aussi aux cellules riveraines des capillaires dilatées débouchant à ce niveau dans la veine; les cellules riveraines altérées siègent soit des deux côtés, soit d'un seul côté du capillaire.

Il faut noter que dans la même observation 51, les lésions ne se limitaient pas aux espaces portes, mais

que l'on rencontre dans la préparation une plage de 9 cellules dont le chondriome a disparu, alors que 2 ou 3 cellules intactes parsèment leur nappe.

Enfin deux espaces sus-hépatiques présentèrent chacun une cellule lésée à leurs pourtours.

Il n'en reste pas moins que les altérations sont nettes surtout autour des espaces portes. Il est à remarquer à ce sujet la grande inégalité de distribution des dégâts, tel espace voisin, cependant, d'un espace altéré, est absolument indemne; l'un n'aura qu'une cellule endommagée, l'autre en aura cinq. Telle cellule voisine d'une cellule altérée pourra de même posséder un chondriome vigoureux.

En moyenne, moins d'un sur quatre espaces portes est touché dans les observations de choc aigu cité.

Peut-on faire une classification des lésions suivant l'importance de l'espace ? Nous n'en avons pas l'impression du moins dans le choc aigu. Par contre peut-être les espaces à armature conjonctive épaisse, limitant les cellules, résistent-ils mieux ?

L'état digestif a-t-il une influence sur la résistance du chondriome ? Ce fait est peu probable, le minimum et le maximum de lésions (Obs. 3 et 51) ont été trouvés dans deux parenchymes à état vacuolaire digestif comparable.

Reste enfin la question des relations entre les altérations cellulaires et l'importance des hémorragies. Notons tout d'abord que la voie sous-dure-mérienne de Besredka au cours de l'injection déchainante provoque certainement moins de raptus vasculaires que les autres portes d'entrée, comme l'avaient vu

Rosenau et Anderson. Dans la série d'expériences précitées, nous ne notons que trois cas d'hémorragies microscopiques plus ou moins étendues. Que devient le chondriome au voisinage de ces extravasations brusques ? Il est peut-être légèrement raréfié, mais encore très nettement visible. D'autre part, dans les deux cas où la chondriolyse maxima est la plus forte de même que l'index chondriolytique (Observation 51 : index chondriolytique = 4 ; chondriolyse maxima = 11. — Observation 27 : index = 1 ; chondriolyse maxima = 5), il existe des foyers hémorragiques disséminés dans le parenchyme. Par contre, dans l'observation 35, la chondriolyse maxima n'est que de 2 alors que l'on rencontre des raptus disséminés. Il n'y a pas de relation exacte entre les hémorragies et l'importance des dégâts.

Les capillaires du foie, dans la plupart des cas, ne sont pas élargis; on y rencontre parfois des éosinophiles.

EN SOMME, DANS LE CAS DE CHOC AIGU UNIQUE MORTEL EN QUELQUES MINUTES, LA PLUPART DU TEMPS LA CELLULE HÉPATIQUE NE PRÉSENTE QUE DES LÉSIONS MINIMES, un seul cas fait exception sur les 8 présentés, les lésions sont surtout périportales avec dilatation des capillaires au voisinage de l'espace porte à ce niveau.

***Lésions de la cellule hépatique dans le choc
unique mortel en plusieurs heures***

Les modifications cellulaires sont beaucoup plus accentuées que dans le choc mortel en quelques minutes.

Nous avons examiné trois cas de choc uniques prolongés : l'un (Obs. 31) a été suivi de mort 4 heures après l'injection déchainante; l'autre (Obs. 52) concerne un animal sacrifié en état de coma 17 heures après le début des accidents; enfin le troisième (Obs. 17) est celui d'un cobaye mort 50 heures après le commencement des manifestations anaphylactiques.

Dans l'expérience 31, l'index chondriolytique est de 5, et la chondriolyse maxima de 4; ces chiffres sont, on le voit, légèrement supérieurs à la moyenne obtenue dans les cas de choc rapidement mortel, mais ne représentent que des lésions encore peu avancées; notons la dilatation des capillaires au voisinage des cellules altérées groupées autour de l'espace porte.

Au contraire, dans les observations 17 et 52, la mitolyse est de beaucoup supérieure à celle du choc aigu unique, et l'index chondriolytique est de 8 pour le cobaye 17, de 9 pour le cobaye 52; la chondriolyse maxima atteint 30 pour le premier et 20 pour le deuxième. Enfin, le nombre d'espaces lésés est plus considérable que dans le choc aigu (5 sur 7 au lieu de 1 sur 4). Les altérations cellulaires sont étendues autour de certains espaces portes jusqu'à deux ou trois rangées cellulaires en profondeur, et cela sur toute la périphérie. Parfois les noyaux sont plus ou moins visibles. Ces larges nappes périportales peuvent se continuer avec des plages de cellules chondriolysées à l'intérieur des travées. Ces plages peuvent exister isolées comprenant 6 à 7 cellules. Enfin, quelques éléments groupés en bande dans les cor-

dons cellulaires, et situés près de capillaires dilatés, ont également perdu leur chondriome.

Quant aux espaces sus-hépatiques, ils présentent parfois une raréfaction des chondriocentes. Dans certains cas, ils semblent réagir par vicariance et hyperfonctionnement et laissent voir des gouttes et même des plastes mêlés à des filaments.

Là, comme dans le choc aigu rapide, on retrouve la même inégalité de distribution, quoique la proportion d'espaces portés touchés soit beaucoup plus considérable; l'un, cependant, pourra n'avoir qu'une rangée cellulaire détruite, l'autre plusieurs; enfin un espace voisin pourra être totalement intact. La grandeur relative des espaces semble avoir peu d'importance dans la distribution des lésions.

La physionomie cellulaire du parenchyme n'est pas unique du point de vue protoplasmique (cellules à petites vacuoles arrondies et multiples, à grande vacuole unique, ou à protoplasma homogène).

Quant aux rapports entre l'hémorragie et les lésions, dans un cas il existait des raptus vasculaires, dans un autre cas il n'en a pas été aperçu.

Existe-t-il une proportion exacte entre la durée du choc et l'intensité des lésions ? Il est certain que les dégâts sont plus accusés dans les observations 17 et 52 que dans l'observation 31, qui n'a duré que 4 heures; mais, par contre, il existe peu de différence entre les dommages notés pour le cobaye 17, dont la survie a été de 50 heures, et le cobaye 52, avec survie de 18 heures seulement.

EN DÉFINITIVE, IL RESSORT DE L'ANALYSE DES CAS DE

CHOC PROLONGÉ QUE LES LÉSIONS SONT BEAUCOUP PLUS ÉTENDUES QUE DANS LE CHOC RAPIDE. Elles frappent en particulier les cellules périportales parfois sur deux ou trois rangées et sur toute la périphérie; elles peuvent intéresser également des plages cellulaires extra-portales; en tout cas, un plus grand nombre d'espaces portes sont touchés par le processus dans le choc aigu.

*Lésions cellulaires dans le choc aigu,
mortel en quelques minutes,
mais succédant à des chocs répétés préalables*

Les observations 23, 26, 28, 34 répondent à cette rubrique. Sur ces quatre protocoles, trois montrent des lésions nettement plus accusées que dans le choc aigu; seul le sujet 23 ne présente qu'un index chondriolytique de 2 et une chondriolyse maxima de 5; les trois autres atteignent des index respectifs de 5 pour le N° 34, de 6 pour le N° 26, de 7 pour le N° 28. D'autre part, la chondriolyse maxima s'élève à 17 pour le N° 26, à 22 pour le N° 28, à 23 pour le N° 34. Enfin, en moyenne, le nombre d'espaces portes touchés est de près de un sur deux.

La distribution des dégâts cellulaires affecte diverses formes; dans certains cas, il s'agit d'une topographie circulaire intéressant les trois quarts, parfois plus, de l'espace porte sur une seule rangée. D'autres fois, les lésions frappent une cellule sur deux de la circonférence. Dans certains cas enfin, les lésions s'installent à un pôle de l'espace porte et gagnent en

profondeur sur deux et trois rangées vers l'intérieur; l'encoche répond à une dizaine de cellules environ. Très souvent les sinusoides sont dilatés à ce niveau. Il faut remarquer que dans certains cas les lésions périportales se prolongent par une double traînée de 3, 4, 5 cellules en chondriolyse de chaque côté d'un capillaire radié, lui-même augmenté de volume et gorgé de globules rouges. Les lésions les plus nettes sont périportales, mais des plages de cellules chondriolysées se distinguent, occupées parfois par onze éléments en pleines travées. Des cellules isolées peuvent être également touchées. Les espaces sus-hépatiques sont en général indemnes, parfois en hyperfonctionnement (gouttes). L'aspect du parenchyme est variable avec l'état digestif.

Les hémorragies semblent plus fréquentes que dans le cas de choc unique, puisqu'elles existent, plus ou moins importantes d'ailleurs, dans les quatre observations. Les cellules subissent souvent à ce niveau une raréfaction de leur chondriome. L'ensemble du système capillaire n'est cependant pas très congestionné, sauf les dilatations vasculaires périportales signalées à propos de la description des lésions. Des éosinophiles se rencontrent parfois à leur intérieur. Quant aux réactions inflammatoires, elles ne sont pas montrées nettement. Peut-être quelques gros espaces portes étaient-ils légèrement épaissis avec quelques cellules chargées de pigments, mais en aucun cas il n'a été trouvé de processus de nodule d'hépatite ni de cirrhose en activité.

Existe-t-il une relation entre le nombre des chocs

subis au préalable et l'intensité des lésions actuelles ? De fait, le sujet qui n'a supporté que deux chocs préalables présente des lésions minimales (Obs. 23), tandis que les N^{os} 26, 28, 34, morts au cinquième choc seulement, sont beaucoup plus atteints.

Une question se pose également : les lésions cellulaires constatées sont-elles des reliquats de chocs précédents ? Plusieurs raisons plaident contre cette hypothèse : tout d'abord, le fait du peu d'altérations nucléaires; enfin l'absence de réactions cellulaires inflammatoires au voisinage des zones altérées. D'autre part, chez un animal (Obs. 53) qui mourut, au huitième choc, de compression cérébrale avec mort immédiate, et non légèrement retardée, après l'injection d'ovalbumine sous-dure-mérienne comme il se passe dans le choc anaphylactique vrai, le chondriome apparaissait intact, même au voisinage des espaces portes.

Les dégâts semblent donc dater, dans le cas de chocs anaphylactiques répétés, du dernier, qui a été mortel.

EN SOMME, DANS LE CAS DE CHOC AIGU MORTEL EN QUELQUES MINUTES, AYANT SUCCÉDÉ A PLUSIEURS CHOCS RÉPÉTÉS, LES LÉSIONS SEMBLANT EN GENERAL BEAUCOUP PLUS ÉTENDUES QUE DANS LE CHOC UNIQUE AIGU.

Un plus grand nombre des espaces portes sont malades; il s'agit de chondriolyse cellulaire frappant les trois quarts de la circonférence d'un espace, ou l'atteignant à ses pôles et s'enfonçant en encoches sur deux ou trois rangées cellulaires en profondeur, ou se glissant le long des capillaires dilatés. Il peut

exister aussi des nappes en chondriolyse pouvant compter une dizaine d'éléments. Les hémorragies semblent plus fréquentes qu'après un choc unique.

***Lésions dans le choc succédant à des chocs
répétés et mortels en plusieurs jours,
par anaphylaxie chronique***

L'état d'anaphylaxie chronique est rare chez le cobaye, s'installe exceptionnellement après un choc unique. Par contre, nous l'avons, semble-t-il, réalisé chez trois animaux (Obs. 19, 54, 55) à la suite de 3, 4 et 5 chocs. Les sujets présentèrent des réactions plus ou moins vives au cours des injections déchaînantes successives; la dernière fut souvent assez bénigne; ils parurent se rétablir complètement, mais moururent dans un délai de 8 à 15 jours dans le marasme, avec amaigrissement et chute des poils, l'un diarrhéique (N° 19).

Dans les trois cas, les lésions apparaissent assez identiques entre elles et très accusées. La zone péri-portale en particulier subit de grosses altérations. On rencontre presque à chaque espace une nappe de chondriolyse étendue avec homogénéisation du protoplasma et noyau plus ou moins visible, gagnant jusqu'à une épaisseur de quatre rangées cellulaires et intéressant tout le pourtour porte, laissant ça et là quelques éléments intacts. La disposition peut être moins régulièrement circonférentielle et envoyer des prolongements irréguliers assez loin dans le parenchyme. La chondriolyse maxima peut aller de 50 à 100 cellules. En général, le chondriome du canalicule

biliaire reste visible. Parfois quelques rares cellules inflammatoires apparaissent infiltrées entre les éléments cytolysés.

Des cellules isolées dans la trame ont également, pour un certain nombre, perdu leur chondriome. Quelquefois l'ensemble du parenchyme semble présenter une sorte de raréfaction de ce dernier. En général, les cellules saines disposent leurs mitochondries en grappe et, sur les trois cas, aucune coupe ne montre d'état vacuolaire digestif. Quant aux zones péri-sus-hépatiques, elles restent filamenteuses, sauf chez le sujet N° 54 où elles s'observent avec un appareil plutôt en gouttes qu'en bâtonnets. Il s'agit d'activité de suppléance.

En général, les sinusoïdes sont peu dilatés, mais, assez souvent, se distinguent à leur intérieur des polynucléaires éosinophiles.

Quant aux hémorragies, elles existent dans les trois cas à des degrés divers. Il faut ajouter que les trois animaux 19, 54, 55 ont été sacrifiés par coup sur la région bulbaire. Le traumatisme nécessité a d'ailleurs été minime, vu l'état extrêmement précaire dans lequel se trouvaient les sujets, que l'on avait prolongés jusqu'à l'extrême limite. Cependant, comme MM. A. Lumière et R. Noël l'ont démontré dans un article récent du *Bulletin d'histologie*, il faut connaître le rôle hémorragique possible des procédés de sacrifice, tous plus ou moins imparfaits.

Quoi qu'il en soit, au niveau des foyers de raptus, le chondriome cellulaire est dans certains cas en voie de dislocation avancée.

Dans l'observation 55, en continuité avec une nap-

pe hémorragique, s'étend une traînée en voie de sclérose avec cellules rondes et fibroblastes. A son intérieur se détachent des cellules hépatiques munies d'une vacuole arrondie, mais à chondriome rejeté à la périphérie et ne paraissant pas altéré. Cette bande fibreuse contient également des amas de pigments biliaires, si bien qu'il est permis de se demander s'il ne s'agirait pas d'une cicatrice de lésions anciennes dues à des chocs antécédents; ces amas de pigments se retrouvent également en plein parenchyme.

Quelques îlots très réduits de cellules inflammatoires se rencontrent de loin en loin dans les travées ou au voisinage des espaces portes.

EN SOMME, DANS LES CAS D'ANAPHYLAXIE CHRONIQUE, LES LÉSIONS SONT BEAUCOUP PLUS ACCUSÉES QU'AU COURS DES CHOCS AIGUS ET MÊME PROLONGÉS, se manifestant par de larges zones périportales occupant tout le pourtour de l'espace et s'étendant jusqu'à quatre rangées en profondeur, où le chondriome a disparu. Presque tous les espaces portes sont atteints. Des cellules isolées assez nombreuses participent également au processus destructif.

A signaler enfin la fréquence peut-être plus grande des hémorragies.

CONCLUSIONS

Du point de vue cellulaire, il ressort de ces faits que l'anaphylaxie, dans ses différents modes, est capable de réaliser des lésions manifestées par de la

chondriolyse. Les lésions sont surtout nettes dans la zone périportale; parfois, quand elles atteignent une certaine intensité, elles frappent également des cellules des travées. Ces altérations ne sont pas identiques entre elles, suivant les modalités d'action du choc anaphylactique. Elles se montrent d'autant plus accusées que l'on passe du choc aigu unique et mortel en quelques minutes, ou elles sont minimales, n'intéressant que quelques cellules du pourtour porte, au choc aigu succédant à des chocs répétés mais mortels en quelques minutes, ou elles peuvent s'étendre en encoches intéressant deux ou trois épaisseurs de cellules autour de l'espace. Elles s'accusent encore avec le choc aigu prolongé, ou elles peuvent frapper tout le pourtour porte sur deux ou trois épaisseurs. Elles sont maxima enfin dans l'anaphylaxie chronique succédant à des chocs répétés, puisque toute la circonférence porte peut être atteinte sur trois ou quatre épaisseurs.

Cette énumération schématique rend compte des dégâts comparés, suivant les modalités du choc. Il est possible de la mettre en parallèle avec les quelques données numériques qui suivent, en se basant sur l'index chondriolytique et la chondriolyse maxima définies au début de ce chapitre.

1° Dans le choc aigu unique mortel en quelques minutes.

<i>Observations</i>	3	24	27	29	33	35	50	51
Index chondriolytique .	0	1	1	1	0	1	1	4
Chondriolyse maxima .	0	3	5	3	0	2	5	11

L'index chondriolytique moyen sera de moins de *un*. Quant à la chondriolyse maxima, elle aura son plus haut degré à *onze*, chiffre que l'on retiendra.

Le nombre d'espaces portes touchés est de *un sur quatre* en moyenne. L'examen a porté sur 57 espaces portes.

2° Dans le choc aigu succédant à plusieurs chocs et mortel en quelques minutes.

<i>Observations</i>	23	26	28	34
Index chondriolytique	2	6	7	5
Chondriolyse maxima	5	17	22	23

L'index chondriolytique moyen est de *cinq*.

La chondriolyse maxima à son plus haut degré a *vingt-trois*.

Le nombre d'espaces portes atteints est de *un sur deux* en moyenne.

L'examen a porté sur 25 espaces portes.

3° Dans le cas de choc prolongé plus de 12 heures (ce qui élimine l'observation n° 31, avec durée de 4 heures seulement.

<i>Observations</i>	17	52
Index chondriolytique	8	9
Chondriolyse maxima	30	20

L'index chondriolytique moyen est de *huit*.

La chondriolyse maxima a son plus haut degré à *trente*.

Le nombre d'espaces portes atteints est de *deux sur trois*.

Nombre d'espaces portes examinés : 15.

4° Dans le cas d'anaphylaxie chronique succédant à plusieurs chocs répétés.

Observations 19 54 55

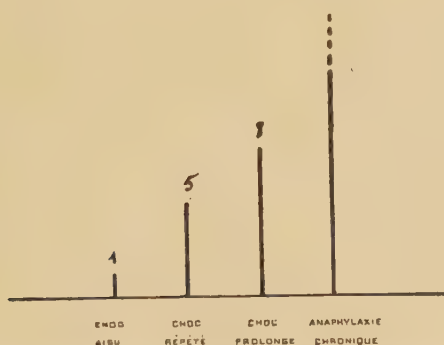
Index chondriolytique *élevé*.

Chondriolyse maxima : *cinquante à cent*.

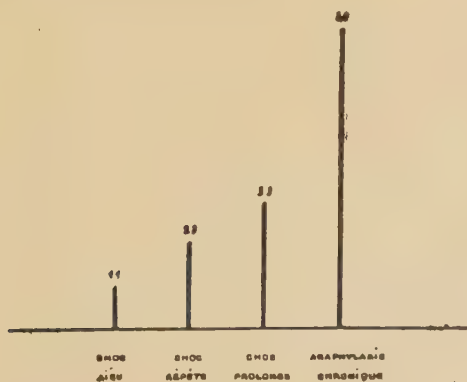
Presque tous les espaces portes sont le siège de lésions.

Le nombre d'espaces portes examinés est de 22.

On voit donc la progression de l'index chondriolytique (Nombre de cellules altérées rapporté au nombre d'espaces portes) se faire comme suit :



De même la chondriolyse maxima (maximum des lésions autour de l'espace porte).



Il est à remarquer d'autre part que pour le N° 51, où les lésions ont été les plus accusées dans le cas de choc aigu mortel, l'index chondriolytique de 4 est encore inférieur à l'index moyen dans le choc aigu succédant aux chocs répétés, index chondriolytique moyen qui atteint le chiffre de 5.

Il semble donc qu'il existe une échelle d'extension de la chondriolyse suivant le mode de la réaction anaphylactique, sans que d'ailleurs les règles soient aussi fixes que ne le représenteraient les schémas ci-dessus ; les manifestations du choc sont, en effet, malgré tout, très variables avec les sujets (différences entre Obs. 2 et 51, 23 et 28 par exemple) et variables pour le parenchyme d'un lobule à l'autre, voire même d'une cellule à l'autre ; et peut-être est-ce là une des caractéristiques de la réaction anaphylactique.

Comment se comporte le parenchyme autour de la cellule altérée ? *Tout d'abord très souvent, mais non toujours à la vérité, les sinusoïdes périportaux se sont montrés particulièrement dilatés au voisinage des plaques lésées.* Sauf peut-être dans les cas d'anaphylaxie chronique, les hémorragies n'ont pas accompagné nécessairement les altérations les plus accentuées.

Quant aux phénomènes de diapédèses inflammatoire, ils sont restés en général minimes dans les cas observés.

Dans certains cas d'anaphylaxie chronique de petits îlots de 4 à 5 éléments ont pu s'observer, de même que quelques cellules rondes très rares entre les cellules hépatiques altérées, mais ce n'est là qu'un phénomène secondaire.

Quant au processus de sclérose, il a manqué dans toutes les observations, sauf peut-être dans un cas d'anaphylaxie chronique, où une trainée de sclérose d'une certaine étendue partait d'une plaie hémorragique, encerclant des cellules vasculaires.

Effets des injections répétées d'ovalbumine quotidienne à la dose de 2 c. sans sensibilisation préalable

Les animaux, au nombre de 12, ont reçu, sous la peau de l'abdomen, une injection quotidienne de 2 cm³ de blanc d'œuf pendant 15 jours; sur le nombre, un seul est mort (N° 39) au bout de 12 jours; l'un (N° 38), présenta comme accident apparent une infiltration lardacée de la paroi abdominale sans pus, avec altération de l'état général, et on dut le sacrifier après la 12^e injection. L'autopsie fut pratiquée pour les N°s 40, 41, 42, 43, 44 et 45, le lendemain de la 15^e injection, après sacrifice par choc bulbaire. Enfin, pour les N°s 46, 47, 48 et 49, la mise à mort eut lieu deux mois après.

Sur les coupes fixées au Bouin et colorées par l'hémalun, érythrosine safran, nous n'avons trouvé d'aspect spécial que pour les observations 39, 44 et 45. Dans les trois cas, se trouvaient distribuées, à peu près identiquement, des cellules à type de surcharge graisseuse, groupées en zones lages de près d'un demi lobule, et centrées autour des espaces portes.

Ces éléments renfermaient une grosse vacuole arrondie unique.

Chez le N° 39 seulement (cas mortel), il existait en même temps une dilatation des capillaires sus-hépatiques. Il n'y avait pas de congestion particulière des lobules pour les N° 44 et 45.

A noter qu'au point de vue macroscopique, les foies 39, 44 et 45, avaient une teinte légèrement jaunâtre, les différenciant nettement des autres. Il a été pratiqué, dans un cas type (N° 44), un examen du chondriome, il n'a pas décelé de lésions bien appréciables : mitochondries assez volumineuses et relativement peu nombreuses, en gouttes ou en plastes, se rangeaient à la périphérie de la vacuole graisseuse. Les espaces sus-hépatiques rencontrés montraient des cellules à bâtonnets. Cette surcharge graisseuse péri-portale ne s'accompagnait d'aucune réaction inflammatoire bien précise.

Les Numéros 38, 40, 41, 42 et 43, apparurent avec des cellules saines et sans îlots inflammatoires, sauf le N° 40, qui présentait de petits groupes réduits de cellules rondes, près des veines sus-hépatiques. Le chondriome a semblé normal dans un cas type, N° 40. Une légère dilatation des capillaires était visible dans les N° 38 (accidents cutanés) et 41. Enfin, chez les cobayes sacrifiés, 2 mois après on ne remarquait aucune trace de cirrhose.

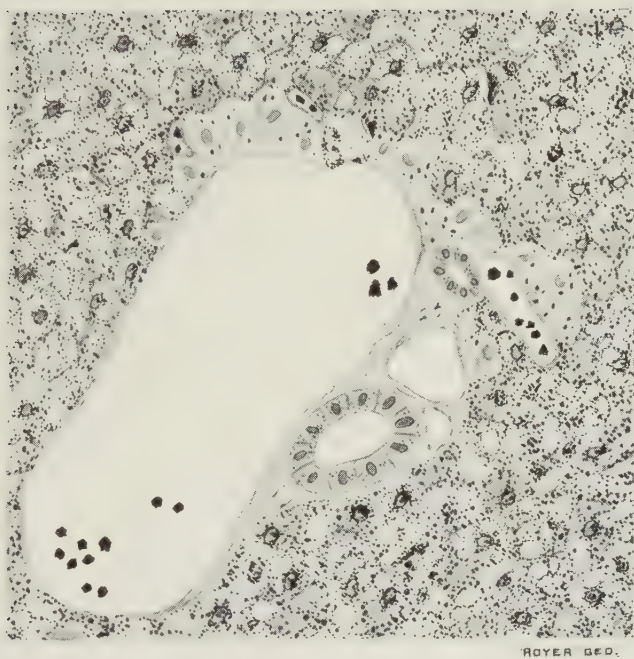
EN SOMME, LES INJECTIONS RÉPÉTÉES D'OVALBUMINE PAR DOSES DE 2 CM³ TOUS LES JOURS, AU NOMBRE DE 12 A 15, N'ONT PAS DÉCLANCHÉ DE PROCESSUS INFLAMMA-

FIG. I.



Lésions cellulaires hépatiques périportales avec chondriolyse consécutive
à un choc aigu unique mortel en quelques minutes,

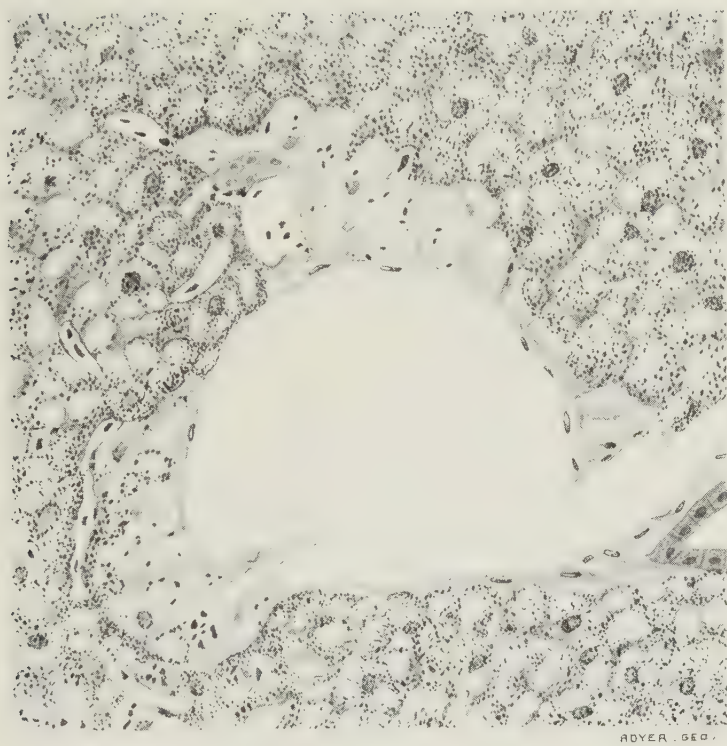
FIG. II.



ROYER GED.

Lésions cellulaires hépatiques périportales avec chondriolyse consécutive
à un choc aigu unique mortel en quelques minutes.

FIG. III.



Lésions cellulaires hépatiques périportales avec chondriolyse consécutive à un choc aigu, mortel en quelques minutes, succédant à des chocs répétés.

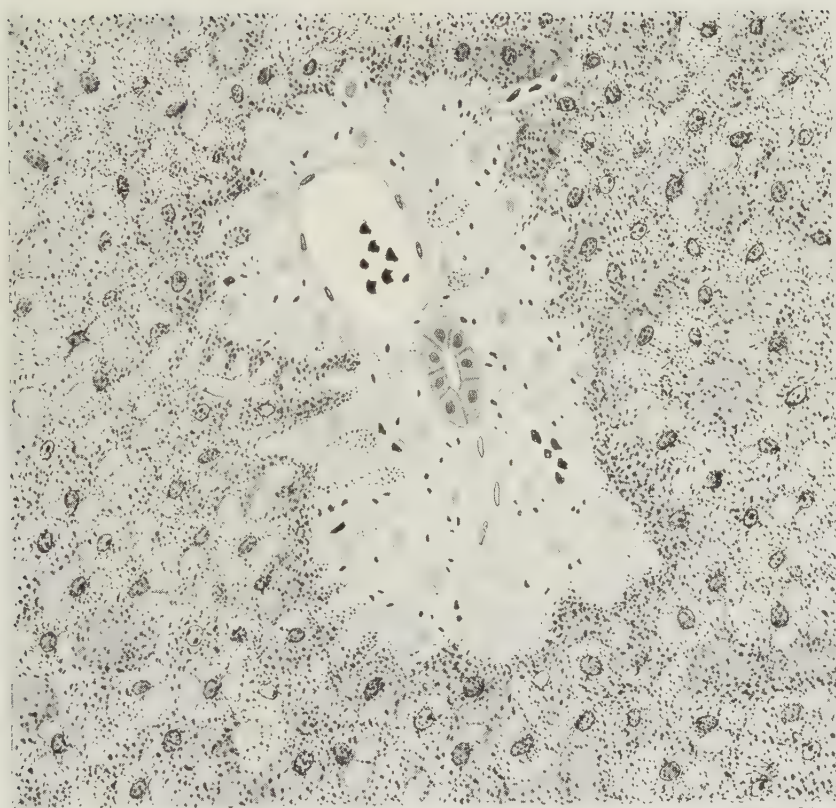
FIG. IV.



ROYER - GEO. J.

Lésions cellulaires hépatiques périportales avec chondriolyse consécutive à un choc aigu, mortel en quelques minutes, succédant à des chocs répétés.

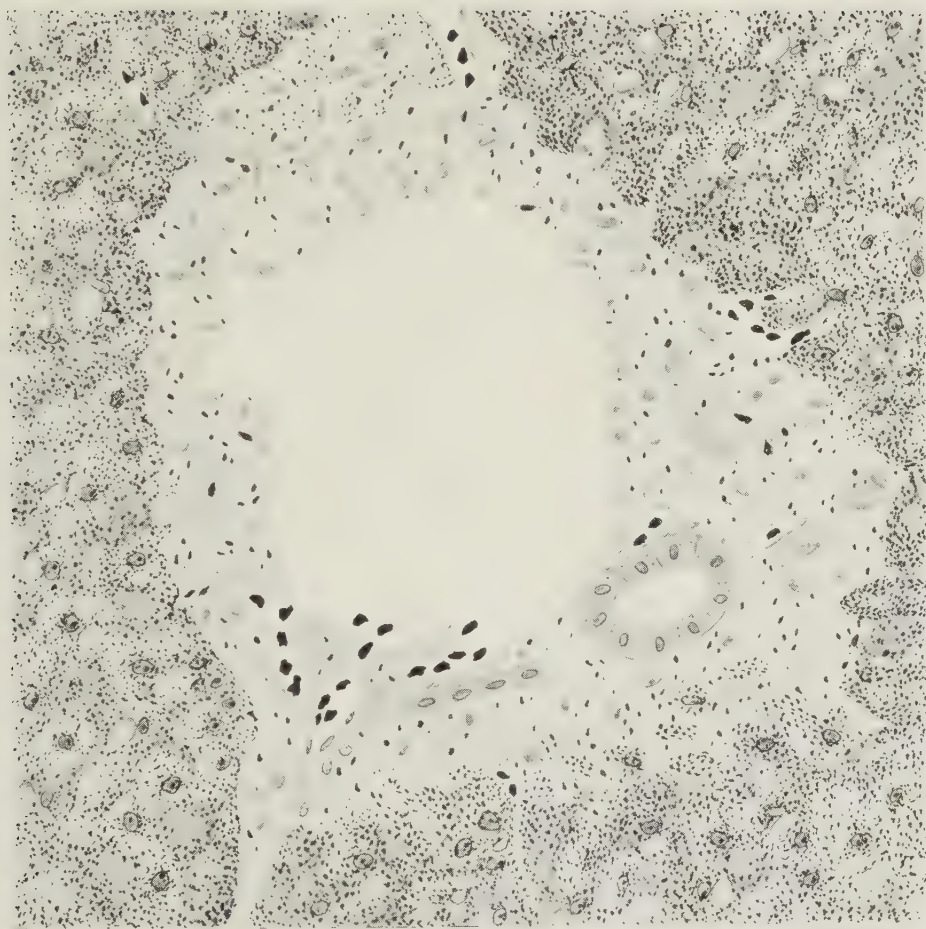
FIG. V.



ROYER, GEC.

Lésions cellulaires hépatiques périportales avec chondriolyse consécutive
à un choc unique prolongé plusieurs heures.

FIG. VI.



ROYER, GED.

Lésions cellulaires hépatiques périportales avec chondriolyse à la suite d'un état cachectique chronique succédant à des chocs répétés.

TOIRE; dans trois cas sur douze, s'est installée une surcharge graisseuse périportale.

*
**

Les planches représentatives des altérations hépatiques correspondent dans chaque cas à des lésions maxima. Elles ont été tirées à la même échelle, et peuvent ainsi se comparer entre elles.

Les figures I et II sont empruntées au cobaye C. 51, mort au bout de quelques minutes à la suite d'un choc unique.

La figure III, se rapporte au cobaye C. 34; la planche IV, au cobaye C. 28, tous deux morts en quelques minutes, à la suite d'un choc succédant à une série de chocs répétés.

La figure V est relative au cobaye C. 17, qui a succombé 50 heures après une injection déchaînante unique.

Enfin, la planche VI, appartient au C. 54, sacrifié en état d'anaphylaxie chronique, 15 jours après le dernier choc.

CHAPITRE III

Effets des Réactions Anaphylactiques et des Injections répétées d'Albuminoïdes sur le Rein

Il faut savoir que chez le cobaye, le rein est le siège très fréquent, chez l'animal sain, d'îlots de néphrite réduits, n'intéressant que quelques éléments, consistant en des îlots inflammatoires de cellules rondes, avec, souvent, réaction scléreuse enserrant les tubes contournés, parfois aplatis à leur intérieur. Les lésions prédominent autour du glomérule dont elles peuvent symphyser la capsule, l'intérieur du glomérule est lui-même peu touché. Ces îlots de néphrite sont parcellaires, parfois en trainée rayonnante, mais ne doivent pas être mis sur le compte de réactions aux injections anaphylactisantes ou protéïques, car ils se retrouvent d'une part chez les animaux sains, d'autre part nous les avons rencontrés chez des cobayes morts en quelques minutes de choc anaphylac-

tique aigu unique, alors que les tubes contournés et les glomérules étaient cernés de tissu fibreux, avec sclérose constituée, qui n'aurait matériellement pu s'établir en un laps de temps aussi court. Le rein de lapin n'est pas indemne non plus d'îlots parcellaires de néphrite, mais le fait semble plus rare que chez le cobaye.

Dans les expériences entreprises, il a été noté assez souvent de la congestion vasculaire, voir même des hémorragies, et, dans certains cas, une quantité augmentée de polynucléaires, parfois éosinophiles dans les vaisseaux. Ces phénomènes étaient relevés en particulier dans le cas de chocs prolongés, soit uniques, soit succédant à des chocs répétés.

Quant aux lésions inflammatoires, le fait qu'il existe des réactions interstitielles chez le cobaye normal, rend difficile leur interprétation, chez le lapin, sur 5 examens pratiqués chez des animaux ayant subi des chocs répétés, un seul présentait quelques îlots que nous regardons comme probablement accidentels.

EN SOMME, IL N'A PAS ÉTÉ RENCONTRÉ DE REACTIONS INFLAMMATOIRES NETTES DANS LE PARENCHYME RÉNAL.

CHAPITRE IV

Effets des Réactions Anaphylactiques et des Injections répétées d'Albuminoïdes sur la Muqueuse Intestinale

Dans le cas de choc aigu mortel, il a été relevé, assez souvent, de la congestion des capillaires de la muqueuse et de la sous-muqueuse. Dans un cas d'anaphylaxie chronique, les vaisseaux contenaient en assez grand nombre des polynucléaires, dont certains éosinophiles et, par place, existaient des hémorragies.

Enfin, dans les observations de chocs répétés, le nombre des polynucléaires a semblé augmenté dans le chorion, de même que les éléments éosinophiles, soit à noyau lobé, soit mononucléaires.

Il existe d'ailleurs normalement, chez le cobaye, des éléments de ce genre, dans la muqueuse intestinale.

Au cours des injections répétées d'albuminoïdes, la cytologie intestinale a semblé peu modifiée ; dans

un cas, les éosinophiles étaient plus abondants que norrmalement.

En somme, au cours des réactions anaphylactiques ou des injections répétées d'albuminoïde, LES MODIFICATIONS INFLAMMATOIRES AU NIVEAU DE LA MUQUEUSE INTESTINALE SONT RESTÉES DISCRÈTES.

CHAPITRE V

Lésions pulmonaires dans les réactions Anaphylactiques et les chocs répétés par voie Intraveineuse

Pour interpréter les lésions pulmonaires expérimentales avec exactitude, il faut savoir que le cobaye se prête mal aux recherches concernant le parenchyme respiratoire. En effet, quand on examine systématiquement les poumons chez cet animal, on se rend compte que très souvent existe un état inflammatoire ou réactionnel chronique, dont il doit être tenu compte. Guieysse-Pellissier a bien mis en évidence l'importance des formations lymphoïdes normales dans le poumon des mammifères et, en particulier, du cobaye, Elles consistent non seulement en follicules péribronchiques et périvasculaires au niveau des pédicules de gros ou petit volume ; mais encore en îlots lymphoïdes siégeant en plein parenchyme, parfois réduits à des nids de noyaux de quel-

ques éléments, parfois, au contraire, beaucoup plus étendus et mieux organisés, avec un réticulum net et un centre germinatif. Dans ce dernier cas, ces formations se différencient aisément, mais il n'en va pas de même, quand il s'agit de simples amas qui en imposeraient pour un semis inflammatoire.

L'état d'hyperplasie lymphoïde se montre chez certains sujets avec une exubérance toute particulière, alors que l'animal paraît en parfaite santé et n'a reçu aucune injection modificatrice, même sensibilisante. Cet état lymphoïde s'accompagne, en général, d'un épaissement des cloisons interalvéolaires très variables comme dimension, dû à l'infiltration des septa par des cellules à type lymphocytaire, avec dilatation plus ou moins marquée des vaisseaux. Il existe, à un degré plus accentué, de petites plages parsemant le parenchyme, où l'on retrouve en damier des histiocytes, des polynucléaires, neutrophiles, ou éosinophiles par endroit, des cellules à poussière ou à type de revêtement alvéolaire, le tout parcouru par des capillaires plus ou moins tortueux. L'étendue de ces plages réactionnelles est très variable ; d'une surface alvéolaire par exemple.

Chez certains animaux enfin, nous avons rencontré des nappes plus vastes et à constitution plus complexe, composées comme suit : Au centre, se voyaient des placards de grandes cellules à protoplasma assez étendu, prenant assez fortement l'éosine, à gros noyau arrondi ou légèrement irrégulier, cellules qui rappelleraient, en plus grand, les éléments d'un centre germinatif ; tout autour du placard central, se mas-

saient des éléments polynucéaires très abondants, le plus souvent neutrophiles, débordant largement sur les alvéoles voisines, qu'ils remplissaient, mêlés à quelques cellules alvéolaires desquamées. Ces zones intéressaient un grand nombre d'alvéoles, elles étaient souvent sous-pleurales, bien limitées; dans d'autres cas, au contraire, en larges nappes diffuses. Un lot de cobayes *sensibilisés* par injection d'ovalbumine sous-cutanée, 10 jours avant, ne nous a pas montré un état lympho-réactionnel nettement plus accusé que le lot égal de cobayes témoins.

Quant aux modifications consécutives au *choc anaphylactique unique*, il est nécessaire de distinguer les cas suivis de mort rapide et les survies de plusieurs heures. Les observations (N^{os} 6, 7, 18, 24, 29, 33, 35, 50 et 51) de mort en quelques minutes, après injection déchainante, sont restées négatives, sauf le cobaye 24, qui n'a présenté d'ailleurs que des lésions discrètes d'œdème en petites zones, avec, parfois, desquamation du revêtement alvéolaire. Ces conclusions sont corroborées par les observations antérieures, en particulier de Schlecht et Schwenker. Quatre des animaux en expériences (17, 30, 31 et 52), sont restés en état de mal anaphylactique pendant un laps de temps, allant de 5 heures à 48 heures. Parmi eux, il n'a été trouvé de lésions étendues, que dans un protocole d'autopsie concernant le N^o 17 (durée 48 heures). Chez ce cobaye, à l'examen macroscopique, le poumon apparaissait avec une grosse densification congestive très nettement localisée aux lobes inférieurs; il existait des zones ecchymotiques sous-pleu-

rales. A la coupe, le parenchyme était carnifié; les fragments surnageaient à l'épreuve de l'eau, sauf l'extrême base qui allait au fond. Les lobes supérieurs se trouvaient le siège d'un léger œdème. A l'examen histologique, la lésion dominante consistait en une réplétion des alvéoles par des polynucléaires, dont un assez grand nombre éosinophiles, mêlés à quelques cellules de revêtement et à des cellules à poussière, sans trace de fibrine, baignant simplement dans un peu de sérosité. Le revêtement alvéolaires avait disparu. Les petites bronches et les bronches moyennes étaient également atteintes de desquamation, leur lumière était aussi envahie par des polynucléaires, avec un léger réticulum du mucus, ne couvrant d'ailleurs qu'une partie de l'orifice bronchique.

Cet état pneumonique ne fut retrouvé que dans un sur 4 cas de chocs prolongés; les altérations notées chez le N° 33, mort 44 heures après l'injection déchaînante, restaient beaucoup moins accusées, ne consistant qu'en une congestion légère par endroits, avec desquamation alvéolaire et présence de rares polynucléaires, surtout éosinophiles.

L'état pneumonique, au cours du choc prolongé, a été bien signalé par A. Lumière. Schlecht et Schwenker insistent peu sur l'état des alvéoles, mais s'arrêtent à l'examen des bronches qu'ils prétendent infiltrées d'éosinophiles. Cette opinion a été attaquée par Weinberg et Seguin. Dans les protocoles précités, les lésions n'ont pas prédominé autour des bronches, qui n'ont pas paru infiltrées d'éosinophiles.

Nous avons plus particulièrement porté notre atten-

tion sur les phénomènes qui se produisaient chez le lapin à la suite *de chocs répétés par voie intraveineuse*.

Le poumon du lapin est, en effet, un meilleur matériel d'étude que le poumon du cobaye, quoiqu'il ne soit pas absolument indemne de petites réactions interstitielles spontanées, mais il ne s'agit, en général, que d'épaississements inflammatoires des cloisons interalvéolaires ou des zones péribronchiques, ne disloquant pas complètement le système lobulaire.

Nous avons expérimenté sur un lot de 9 lapins jeunes. Nous les avons préparés par des injections sensibilisantes de sérum de cheval échelonnées, pratiquées sous la peau. Nous avons ensuite employé la voie intraveineuse à intervalle variables. Un de nos animaux (L. 100), dès la première injection, déchaînant, a présenté des accidents et a été sacrifié comateux 3 jours après le choc.

Les 8 autres sujets ont tous présenté, dans une période répartie entre le 1^{er} et le 8^{me} choc, un état marastique, avec amaigrissement, perte de l'appétit et du brillant du poil, état qui fut d'ailleurs plus ou moins sévère, suivant chacun d'eux.

L'un (L. 105), mourut 6 jours après le 2^{me} choc.

Le L. 106, succomba 6 jours après le 4^{me} choc.

Le L. 107, dut être sacrifié quelques minutes après le 8^{me} choc.

Enfin, le L. 108, 4 jours après le dernier choc, a dû être également mis à mort dans un état semi-comateux.

Au contraire, les animaux L. 101, L. 102, L. 103, L.

104, qui avaient présenté également, mais en moins accusé, un fléchissement de l'état général entre le 1^{er} et le 8^{me} choc, se sont rétablis par la suite, et ont pu supporter 17 injections intraveineuses de sérum de cheval sans présenter de troubles.

L'examen anatomo-pathologique et histologique des poumons de ces divers animaux a été différent, suivant les groupes.

Le L. 100, auquel le premier choc a été fatal, n'a présenté qu'un peu de congestion des capillaires, et des zones d'atélectasie et d'emphysème.

L'examen a été beaucoup plus intéressant chez les 4 sujets qui ont succombé à plusieurs chocs.

Le L. 105, qui est mort après la 2^{me} injection déchaî-nante, montrait de grosses lésions, distribuées d'ail-leurs de façon variable suivant les portions de pou-mon examinées, et inégalement réparties. D'autre part, les altérations consistaient schématiquement en des modifications à aspect différent, suivant les zones sous-pleurales ou centrales de la coupe.

Dans les régions sous-pleurales, existait une con-gestion énorme des capillaires avec alvéolite desqua-mative, et, côte à côte, se rencontraient des parties atélectasiées et emphysémateuses, des plages hémor-ragiques.

A mesure que l'on se rapprochait des pédicules bronchiques, s'organisaient de vastes travées limi-tant des cavités aériennes, plus ou moins volumineu-ses. Ces nappes revêtaient l'aspect du granulome, avec éléments très polymorphes. On y voyait, en effet,

outre des cellules de revêtement et des cellules à poussière, de grands histiocytes, des macrophages, des lymphocytes, des polynucléaires assez nombreux, dont quelques-uns, mais non la majorité, éosinophiles, enfin des cellules à type conjonctif, des cellules en mitose et cellules à noyau géant. Ces travées à *allure de granulome*, étaient extrêmement riches en sinusoides capillaires, gorgés de globules rouges, les hémorragies interstitielles étaient fréquentes.

Chez le lapin L. 106, qui ne succomba qu'au 4^{me} choc, les lésions étaient un peu différentes. S'il existait de l'alvéolite desquamative et hémorragique à la périphérie, par contre, en se rapprochant des gros pédicules broncho-vasculaires, s'étendaient de larges travées circonscrivant des cavités aériennes et donnant l'impression d'un granulome typique, avec des néocapillaires et des hémorragies moins fréquentes que chez l'animal précédent ; en même temps, apparaissaient de fines fibrilles de collagène. Chez le sujet L. 107, qui mourut au 8^{me} choc, les dégâts revêtaient un aspect analogue, mais avec des phénomènes congestifs encore moins accusés. Les travées parcourant le champ pulmonaire, moins larges que chez le L. 106, étaient constituées d'éléments cellulaires serrés et denses, du même type que précédemment, les néocapillaires étaient assez réduits.

Chez l'animal L. 108, sacrifié après le 8^{me} choc, les lésions furent polymorphes, par endroits à allure très congestive, en d'autres endroits à forme de tramite à éléments assez serrés et à capillaires peu nombreux.

Pour les lapins L. 101, L. 102, L. 103, L. 104, sacri-

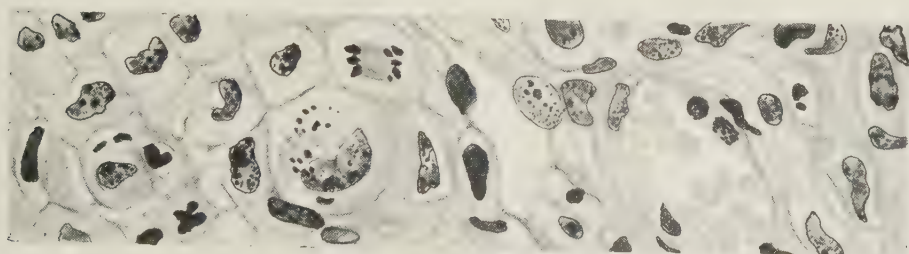
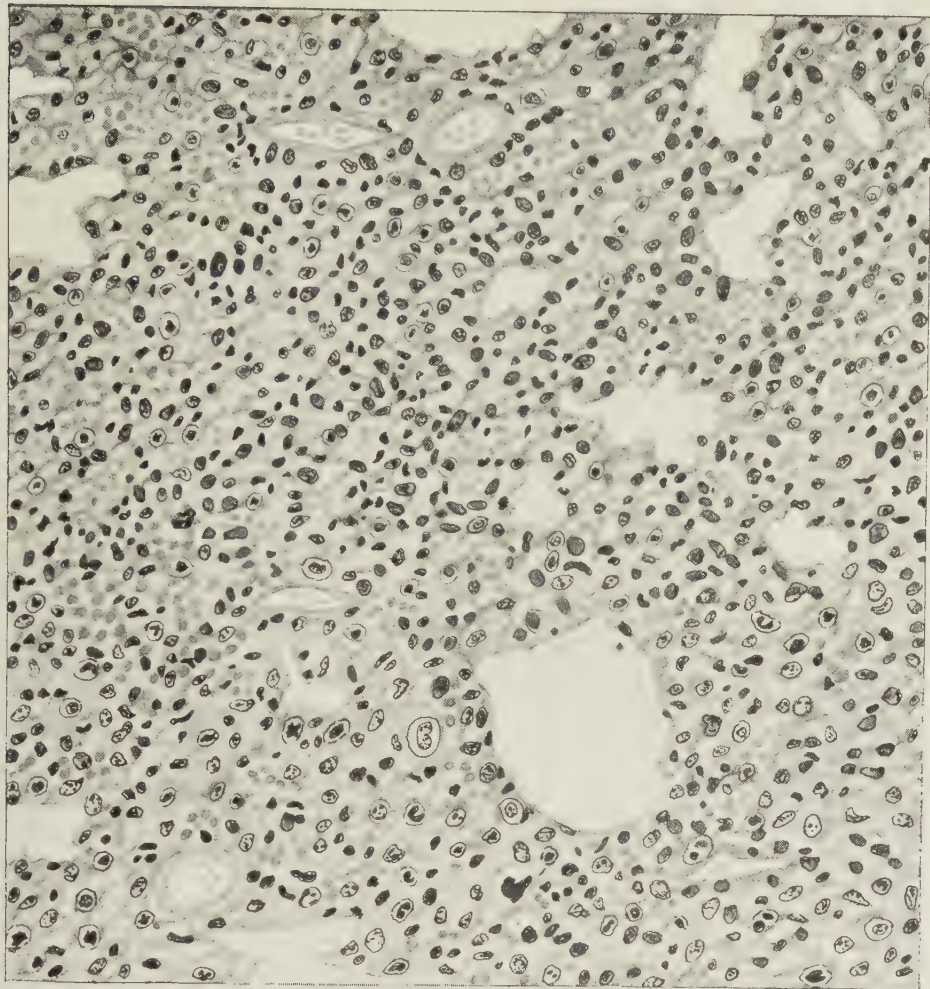
fiés en bonne santé, le poumon nous a paru sensiblement normal, sans sclérose, ni inflammation.

En somme, sur 9 de nos sujets en expérience, 4 morts en état de cachexie anaphylactique à la suite de chocs répétés par voie intraveineuse, ont présenté des réactions pulmonaires nettes du type « granulome », avec processus hémorragique souvent intense. Les altérations ont porté plus sur le parenchyme alvéolaire que sur les bronches.

Comment interpréter le mécanisme de ces lésions? L'étude des zones sous-pleurales, où les dégâts sont plus discrets, permet de penser que le processus débute par de la congestion interalvéolaire, avec alvéolite desquamative ; puis, secondairement, des phénomènes de diapédèse surviennent, les cellules inflammatoires s'organisent et, de ce fait, les lumières alvéolaires sont collabées. Dans les nappes ainsi constituées, les éléments prolifèrent et les néo-capillaires deviennent plus rares.

Les réactions du parenchyme pulmonaire sont, on le voit, intenses, à la suite de chocs répétés par voie intraveineuse, elles sont *incomparablement plus marquées que dans les autres viscères*, foie et reins en particulier. Elles se rapprochent des réactions anaphylactiques observées au niveau *des tissus mésenchymateux* (tissu cellulaire sous-cutané, séreuses articulaires, méninges, tissu lymphoïde, ganglions) et rappellent, en tout point, le granulome banal ; peut-être est-ce là un argument en faveur de la nature mésenchymateuse de la cellule alvéolaire.

FIG. VII.



ROYER, DED

Granulome pulmonaire apparu à la suite de chocs répétés par voie intraveineuse
(*serum de cheval*) chez un lapin.

Il paraît logique de comparer au phénomène d'Arthus sous-cutané, les réactions pulmonaires obtenues à la suite d'injections intraveineuses renouvelées chez le lapin. En effet, comme les capillaires sous-cutanés sont les premiers atteints par le protéique dans les injections déchainantes du phénomène d'Arthus sous la peau, de même, dans les injections intraveineuses répétées, les capillaires pulmonaires sont aussi les premiers touchés. Il semble que les réactions pulmonaires intenses consécutives soient dues à une sorte de sensibilisation locale, qui manque dans le cas d'injection unique (L. 100) et il paraît légitime d'admettre « un phénomène d'Arthus pulmonaire » à côté du phénomène d'Arthus sous-cutané ou méningé.

Les réactions pulmonaires sont cependant assez différentes du phénomène d'Arthus sous-cutané, et le nombre des éosinophiles, entres autres, y est beaucoup moins considérable.

Observations

Choc aigü unique

C. 3

Cobaye préparé par une injection d'ovalbumine au 1/10 de 3 centimètres cubes dans le péritoine. Injection déchaî-nante de 1 cc. par voie sous-durale quatorze jours après.

AUTOPSIE. — *Foie.* — Examen cytologique.

Coupe fixée au bichromate de potasse, colorée par l'hé-matoxyline de Regaud. Etat vacuolaire digestif plus ou moins réticulé des cellules hépatiques. Chondriome en plastes rejetés à la périphérie des vacuoles, ou groupés dans les cloisons les limitant. Autour des espaces sus-hépatiques chondriome filamenteux avec quelques plastes.

Capillaires modérément dilatés.

Pas de plages hémorragiques.

Aucune lésions cellulaires (10 espaces portes).

Pas de lésions inflammatoires, ni cirrhotiques.

Index chondriolytique et chondriolyse maxima de 0.

En somme, examen négatif.

C. 6

Cobaye préparé par une injection sensibilisante intra-péritonéale de 3 cc. d'ovalbumine au 1/10. Injection déchaî-nante sous-durale de 1 cc. quatorze jours après.

Mort en quelques minutes avec crise convulsive.

AUTOPSIE. — Pas de lésions macroscopiques.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Poumons.* — Aspect normal.

Reins. — Congestion vasculaire et glomérulaire. Hémor-ragies en nappe intertubulaires.

Pas d'infiltration inflammatoire intestitielle.

Intestin. — Congestion marquée des capillaires de la muqueuse.

C. 7

Cobaye sensibilisé par une injection de 3 cc. d'ovalbumine dans le péritoine. Injection déchaînante 15 jours après par voie sous-durale.

Trois minutes après l'injection, étternuements répétés, secousses diaphragmatiques, clapotement des mâchoires. Hérisssement des poils de la face, défécation, puis chute sur le côté droit. Mouvements convulsifs bilatéraux prolongés, dyspnée très vive avec bruit de clapet. Extrasystoles.

AUTOPSIE. — Rien de macroscopique.

Poumon. — Rien à signaler à l'examen histologique.

C. 18

Cobaye préparé par une injection sensibilisante de 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Injection déchaînante de 1 cc. sous la dure-mère, choc au bout de quelques minutes. Secousses convulsives, prurit du museau. Chute sur le flanc.

NECROPSIE. — ESAMEN MACROSCOPIQUE. — Examen macroscopique négatif.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Poumon.* — Etat inflammatoire chronique. Pas de lésions récentes nettes.

Reins. — Nappes hémorragiques. Congestion vasculaire. Rétraction ou dislocation de certains glomérules. Pas d'îlots inflammatoires.

Intestins. — Congestion des vaisseaux sous-muqueux, œdème des villosités.

C. 24

Cobaye préparé par une injection sensibilisante de 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Injection déchaînante 14 jours après de 1 cc. sous la dure-mère.

Choc immédiat, l'animal tombe sur le flanc, dyspnéique.

Quelques minutes après de la sérosité spumeuse s'écoule par le museau.

A L'AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — OEdème pulmonaire. Sang dans la plèvre. Congestion du grêle.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie*. — Coupe fixée au bichromate de potasse, colorée à l'hématoxyline de Regaud.

Lésions peu accusées.

Sur quatre espaces portes vus dans la préparation, trois sont complètement normaux; un quatrième, de petit volume présente à l'un des pôles, près du canalicule biliaire, dont le chondriome est bien fixé, un groupe de trois cellules dont les plastes sont raréfiées, certains prenant une dimension plus volumineuse. Le reste du parenchyme est formé de cellules à chondriome en grappe autour du noyau. Pas de vacuoles. Les plastes vont diminuant de volume et de quantité en se rapprochant de l'espace sous-hépatique, mais l'on en trouve à ce niveau voisinant avec un chondriome filamenteux.

Les capillaires ne sont pas dilatés. Pas de plages hémorragiques.

Pas de lésions inflammatoires ni cirrhotiques.

Index chondriolytique de 1.

Chondriolyse maxima de trois pour un espace porte.

En somme lésions très réduites à la périphérie d'un petit espace porte.

Poumon. — Petites zones œdémateuses avec parfois desquamation du revêtement alvéolaire, sans réaction à polynucléaires.

C. 27

Cobaye sensibilisé par 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Injection déchaînante 13 jours après sous la dure-mère le 18 septembre.

Immédiatement après l'injection stupeur, puis l'animal se remet pendant l'espace d'une minute. Il fait alors une crise convulsive l'enlevant en une minute.

AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Grosse con-

gestion du grêle et du foie. Sang fluide. Légère congestion méningée. Légère éraflure du cortex.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie*. — Coupe colorée par l'hématéine-éosine.

Quelques hémorragies dont certaines assez étendues (surface de 10 cellules hépatiques environ), distribuées irrégulièrement dans le parenchyme hépatique. Dilatation des veines portes et sus-hépatiques. Les capillaires ne sont dilatés qu'en des endroits limités, par ailleurs ils sont au contraire plutôt réduits de volume entre les cellules hépatiques.

Coupe fixée au bichromate et colorée à l'hématoxyline. Sur 7 espaces portes, un seul espace de dimension moyenne est porteur de lésions touchant un groupe de 4 cellules dont 3 bordant la veine porte et, une plus en arrière ; une autre cellule est isolée au pôle opposé, aplatie, son chondriome a totalement disparu.

Une autre cellule est chondriolysée près de l'espace porte. Au total 7 cellules chondriolysées en tout pour 7 espaces. Par endroits, il existe de petites nappes hémorragiques, mais sans disparition du chondriome des cellules avoisinantes.

Le chondriome en général est disposé en plastes à la périphérie de la cellule avec travées limitant des vacuoles digestives.

Au niveau des espaces sus-hépatiques, aspect filamenteux.

Index chondriolytique de 1. Chondriolyse maxima autour d'un espace porte de 5.

En somme petit groupe cellulaire atteint au voisinage d'une veine porte. Quelques hémorragies.

..*Reins*. — Légère congestion vasculaire. Pas d'ilots inflammatoires.

C. 29

Cobaye sensibilisé par injection de 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Injection déchaînante 14 jours après sous la dure-mère.

Phase de stupeur, puis reprise. Défécation.
Perte des urines. Crise convulsive terminale.

AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Congestion du grêle. Emphysème pulmonaire, avec quelques taches hémorragiques. Peu de congestion du foie. Congestion des méninges. Piqûre ponctiforme du cerveau.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie.* — Coupe colorée à l'hématéine éosine.

Capillaires modérément dilatés. Pas d'hémorragies. Pas d'inflammation ni de cirrhose.

Coupe fixée au bichromate colorée à l'hématoxyline.

Peu de lésions. Sur 4 espaces portes, un seul présente quelques altérations avec début de chondriolyse de 3 cellules disposées en coin à base près du vaisseau. Le chondriome en général est en plastes et en bâtonnets courts, le protoplasma ne contient pas de vacuole. Le chondriome est filamenteux autour des veines sus-hépatiques. Il n'y a pas d'hémorragie.

Le coefficient du chondriolyse serait de moins d'une cellule par espace porte, la chondriolyse maximale autour d'un espace porte est de 3. Lésions très réduites au voisinage d'un espace porté.

Poumon. — Histologiquement normal.

Reins. — Pas d'hémorragies, ni infiltration interstitielle.

Intestin. — Congestion des vaisseaux de la sous-muqueuse, quelques éosinophiles dans les villosités.

C. 33

Cobaye sensibilisé par injection de 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Injeciton déchaînante sous la dure-mère.

Immédiatement après l'injection, secousses convulsives. Mort.

AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Congestion du grêle, du foie, des reins.

OEdème de la base pulmonaire.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie*. — Coupe colorée à l'hématéine éosine.

Capillaires à peine visibles. Pas d'hémorragies. Pas d'inflammation, ni cirrhose.

Coupe fixée au bichromate. Colorée à l'hématoxyline de Regaud.

Cellules hépatiques avec vacuoles digestives. Chondriome en grains à la périphérie et dans les travées intervacuolaires. Sur 5 espaces portes pas de lésions cellulaires appréciables. Pas d'hémorragies. Chondriome sus-hépatique filamenteux. Index chondriolytique et chondriolyse maxima de 0.

Poumon. — Difficile à interpréter vu l'état inflammatoire certainement préexistant, nodules lymphoïdes nombreux, réactions à polynucléaires dont certains éosinophiles dans les alvéoles au voisinage de foyers à cellules en placards et à cellules inflammatoires. Assez nombreux polynucléaires dans les gros vaisseaux.

C. 35

Cobaye sensibilisé par injection de 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Injection déchaînant 14 jours après, le 23 septembre.

Secousses convulsives immédiatement après l'injection. Prurit. Mort quelques instants après.

AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Congestion viscérale.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie*. — Coupe colorée à l'hématéine éosine.

Capillaires à peine visibles aplatis.

A signaler un foyer hémorragique assez vaste dilacérant en un point le parenchyme hépatique.

Pas de lésions inflammatoires, ni cirrhotiques.

Coupe fixée au bichromate, colorée à l'hématoxyline de Regaud.

Les cellules ont l'aspect vacuolaire digestif avec chondriomes en plastes ou bâtonnets à la périphérie ou dans les

espaces laissés libres par les vacuoles. Le chondriome sus-hépatique est filamenteux.

Peu de lésions. Sur 8 espaces portes, seul un grand espace présente à l'un de ses pôles 2 cellules dont le parenchyme est devenu granuleux, tranchant sur le protoplasma vacuolaire des cellules avoisinantes. Le chondriome en grain tend à disparaître.

A peu de distance, petits foyers hémorragiques, mais les cellules avoisinantes conservent un chondriome encore visible.

En somme, index de chondriolyse au-dessous de 1. Chondriolyse maximum de 2 cellules autour d'un espace porte. En définitive, lésions très réduites autour d'un espace porte. Petits foyers hémorragiques.

..*Poumons.* — Peu d'altérations, assez nombreux polynucléaires dans les vaisseaux.

Reins. — Sont le siège d'îlots inflammatoires discrets. Pas d'hémorragies.

C. 50

Cobaye sensibilisé par une injection de 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine.

Injection déchaînante 12 jours après, de 1 cc. d'ovalbumine au 1/10 sous la dure-mère.

Choc typique avec prurit et mort en quelques minutes.

AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Rien de spécial.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie.* — Coupe colorée à l'hématéine éosine safran.

A signaler en un endroit un îlot de cellules acidophiles entourées de cellules inflammatoires.

Les capillaires ne sont pas dilatés. Pas d'hémorragies.

Eosinophiles assez nombreux dans les vaisseaux.

Coupe fixée au bichromate de potasse et colorée à l'hématoxyline de Regaud.

Chondriome en grappe dans certaines cellules, dans d'autres aspect vacuolaire du protoplasma avec groupe-

ment des plastes ou des bâtonnets à la périphérie. Les espaces sus-hépatiques présentent à la fois des plastes et des filaments. Sur 10 espaces portes, un seul est altéré; un groupe de 5 cellules en plage, près d'une grosse veine porte, est le siège d'une chondriolyse plus ou moins avancée. L'index chondriolytique est inférieur à un, et la chondriolyse maxima est de 5.

Poumons. — Dilatation des vaisseaux sans polynucléaires, sans hémorragies.

Reins. — Pas de congestion, ni d'hémorragie, ni d'infiltration.

Intestin. — Dilatation des capillaires du chorion et assez nombreux éosinophiles.

C. 51

Cobaye sensibilisé par injection de 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine.

Injection déchainante, 1 cc. sous la dure-mère.

Choc anaphylactique. Mort en quelques minutes.

AUTOPSIE. — **EXAMEN MACROSCOPIQUE.** — Négatif.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie.* — Coupe colorée à l'hématéine-éosine.

Nombreuses plages hémorragiques vastes, sans éosinophiles, mais par contre cellules éosinophiles mono ou polynucléaires assez abondantes dans les capillaires, qui sont resserrés.

Coupe fixée au bichromate de potasse, et colorée à l'hématoxyline de Regaud.

Lésions marquées.

Les cellules ont l'aspect vacuolaire digestif avec chondriome en plastes et en bâtonnets à la périphérie des vacuoles et dans les cloisons intervacuolaires.

Les espaces sus-hépatiques ont un chondriome filamenteux, deux présentent une cellule lésée sur leur pourtour.

Sur 10 espaces sus-hépatiques, 6 présentent des lésions,

L'un a, près d'un de ses pôles, au delà des canalicules biliaires, et près d'un capillaire dilaté, un groupe de deux cellules, dont le protoplasma est en voie d'homogénéisation avec disparition des plastes. Mêmes lésions d'un autre espace porte avec capillaire également dilaté. Lésions semblables d'un troisième espace porte. Autour d'un grand espace, 3 cellules éparses sur le pourtour, dont la chondriolyse est plus ou moins avancée. Autour d'un nouvel espace de grande dimension, sur une portion de la circonférence de la veine porte et en rangée, 6 cellules dont le chondriome se résout en plastes volumineux, et dans certaines a complètement disparu; sur un capillaire radié très dilaté gorgé de globules rouges, 3 cellules en bande, dont le chondriome se résout en plastes et tend à disparaître. Enfin, à la partie opposée de l'espace, 2 cellules isolées en voie de chondriolyse. En tout, autour de l'espace, 11 cellules. Un autre espace porte de moyenne grandeur présente, à l'un de ses pôles, deux capillaires très dilatés, remplis de globules rouges, qui débouchent dans la veine porte. L'un d'eux montre une chondriolyse très avancée des cellules qui le bordent de chaque côté (6 cellules environ en tout), l'autre a également une cellule riveraine complètement mitolysée, mais les noyaux persistent. A signaler à proximité des deux embouchures des capillaires précités une cellule en chondriolyse.

A proximité, une plage de 9 cellules environ en pleine trame dont les mitochondries ont disparu, et qui est parcouru de globules rouges.

En somme, index chondriolytique de près de 4. Chondriolyse maxima autour d'un espace porte de 11.

..*Poumons.* — Grosse dilatation des capillaires interalvéolaires sans polynucléaires nombreux; hémorragies par place intraalvéolaires sans desquamation. Bronches normales.

Reins. — Pas de lésions hémorragiques, mais, par endroits, îlots très réduits de néphrite interstitielle, avec péri-glomérulite fibreuse et au voisinage cerne scléro-inflammatoire étouffant quelques tubes, dont la lumière disparaît.

Choc unique prolongé

C. 17

Cobaye sensibilisé par une injection de 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Injection déchainante, 13 jours après, par 1 cc. sous la dure-mère.

Convulsions immédiates de très longue durée. Parésie du train postérieur. Défécation.

Plus de 24 heures après l'injection déchainante, l'animal reste dans un état de prostration marquée, refusant de s'alimenter, en proie à de la dyspnée avec ralentissement et parfois pauses respiratoires. Tirage. Inspiration serratique. Par moment éclatent des crises convulsives durant quelques secondes, auxquels succèdent des phases de calme, rappelant les périodes du Cheyne-Stokes, mais de durée de plusieurs minutes. Quarante-huit heures après l'injection, accès de prurit intense, l'animal semble moins abattu.

Cinquante heures après l'injection, après une phase de prurit intense, l'animal présente une respiration de plus en plus haletante et meurt.

NÉCROPSIE. — Immédiate.

A L'EXAMEN MACROSCOPIQUE. — *Foie*. — Le foie rappelle le foie muscade avec pointillé rouge cerné de zones claires. Il est augmenté de volume. La vésicule biliaire est distendue.

Reins. — Pas de lésions macroscopiques.

Surrénales. — Médullaire noirâtre et liquide. Elles paraissent légèrement augmentées de volume.

Poumon. — Très grosse densification congestive, très nettement localisée aux bases (lobes inférieurs de deux poumons). Zones échyмотiques sous-pleurales. Pas de liquide. A la coupe, aspect carnifié, les fragments surnagent sauf l'extrême base qui coule à fond. Les lobes supérieurs sont le siège d'un léger œdème. Cœur flasque.

Intestin grêle, peu congestionné. Estomac normal.

Cerveau. — Pas de congestion.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie.* — Coupe colorée à l'hémateïne-éosine safran.

Pas d'hémorragies. Capillaires en général peu dilatés, sauf sur certains points.

Coupe fixée au bichromate de potasse, colorée à l'hématoxyline de Regaud.

Les cellules ont des aspects divers, tantôt bourrées de petites vacuoles arrondies, le chondriome se groupant en paquets de plastes dans leurs interstices, tantôt la vacuole beaucoup plus volumineuse est réduite à une seule, le chondriome étant à la périphérie; enfin le protoplasma est, dans certaines cellules, homogène avec chondriome groupé, les capillaires sont peu dilatés. Les espaces sus-hépatiques sont indemnes avec chondriome en filaments mais aussi en plastes et en gouttes. Sur 7 espaces, 5 sont frappés de chondriolyse. Un espace porte de moyenne grandeur montre, dispersées sur son pourtour, des lyses cellulaires; pour certaines cellules, la chondriolyse est presque complète avec homogénéisation du protoplasma; à l'un des pôles un capillaire dilaté a des cellules riveraines, dont le chondriome est à peu près totalement disparu. Le nombre total des éléments malades est de 10 environ.

Un espace présente presque tout son pourtour altéré avec, en certains endroits, des lésions sur deux épaisseurs. Le chondriome est réduit en gros plastes et disparaît, le protoplasma est homogénéisé, 13 cellules sont atteintes.

Au voisinage d'un espace porte, 3 cellules sont également en voie de chondriolyse, 3 également près d'un espace proche.

Enfin les dégâts sont très étendus au niveau d'un dernier espace dont le pourtour est entièrement lysé en deux endroits, sur deux et même trois épaisseurs; il existe enfin une encoche accompagnant le canalicule biliaire, avec dégâts cellulaires sur une profondeur de deux à trois rangées. Il persiste cependant, au milieu des cellules atteintes, quelques éléments dont le chondriome est parfaitement intact. Le chondriome des cellules de revête-

ment du canalicule biliaire est visible. Le total des dégâts s'élève à 30 cellules.

L'index chondriolytique serait de 8.

La chondriolyse maxima serait de 30.

Poumon. — A l'examen microscopique.

Coupe colorée par l'hémalun érythrosine safran.

La lésion dominante est une réplétion des cavités alvéolaires par des polynucléaires dont un assez grand nombre sont éosinophiles. On trouve, mêlées à ces éléments, des cellules de revêtements desquamées, et de grandes cellules à poussière; il n'y a pas de fibrine mais un peu de sérosité.

Le revêtement des alvéoles a disparu. Les petites bronches et les bronches moyennes sont également atteintes de desquamation. Leur lumière est aussi envahie de polynucléaires avec un léger réticulum de mucus ne couvrant d'ailleurs qu'une partie de l'orifice.

Les vaisseaux sont remplis de leucocytes. Les capillaires apparaissent en général peu dilatés.

Par place existent des foyers hémorragiques. L'état de catarrhe alvéolaire et bronchique est réparti de façon assez régulière. Les alvéoles même éloignées des grosses bronches participent au processus.

Par place, il y a rupture de certaines alvéoles dilatées.

Pas d'atelectasie.

Reins. — Petites hémorragies. Peu de congestion vasculaire. A noter de loin en loin de petits îlots de cellules inflammatoires très réduits.

Intestin. — Peu de modifications.

C. 30

Cobaye sensibilisé par 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Injection déchainante 14 jours après sous la dure-mère.

Défécation et perte des urines. Stupeur. Mâchonnement. Secousses diaphragmatiques. Hérissement du poil. Parésie du train postérieur. Une demi-heure après l'injection,

prurit du museau et des pattes, mâchonnement. Série de secousses diaphragmatiques. Deux heures après l'injection, l'animal tombe brusquement sur le flanc et est pris de crises convulsives. Il se remet rapidement, mais bientôt il rentre à nouveau dans la somnolence. Prurit par accès. L'animal reste apathique, le poil hérissé, refusant toute alimentation. On le trouve mort 44 heures après l'injection.

AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Foie rappelant l'aspect cardiaque. Zones jaunâtres ou blanchâtres en surface indiquant probablement un début de décomposition.

Reins piquetés.

Surrénales. — La médullaire semble plus importante que normalement.

Poumons. — Très congestionnés avec sérosité œdémateuse.

Intestin. — Congestion légère du grêle.

Cerveau. — Pas de congestion apparente. Petite lésion ponctiforme au niveau de la piqûre.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Foie. — Grosse dilatation des capillaires en particulier sus-hépatiques avec éosinophiles. Hémorragies.

Poumons. — Légère congestion avec desquamation intraalvéolaire de quelques cellules et présence de quelques polynucléaires en particulier éosinophiles.

Reins. — Grosse dilatation des capillaires intertubulaires avec polynucléaires éosinophiles. Pas d'infiltration interstitielle.

Intestin. — Normal.

C. 31

Cobaye sensibilisé par injection de 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Infection déchainante sous duremérienne après essai préalable d'injection de sérum physiologique sous forte pression qui amène des convulsions passagères avec chute immédiate, mais rétablissement

rapide. Au contraire, après l'injection d'ovalbumine se produit, au bout d'un délai de quelques minutes, une crise convulsive avec grosse dyspnée, suivie de hérissément du poil, d'écoulement conjonctival. La mort se produit quatre heures après l'injection déchainante.

A L'AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Gros intestin congestionné. Foie de même. Reins pâles. Poumons avec zones ecchymotiques, peu turgescents.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie*. — Coupe à l'hémalun-érythrosine safran.

Par endroits, capillaires dilatés, en particulier au voisinage des espaces sus-hépatiques. Pas d'hémorragies. Pas de lésions inflammatoires ni cirrhotiques.

Coupe fixée au bichromate de potasse. Coloration par l'hématoxyline. Un espace porte net dans la coupe.

On voit tout d'abord une veine porte gorgée de globules rouges, où aboutissent trois capillaires dilatés remplis d'hématies. De chaque côté d'un capillaire, deux cellules en regard sont en état de chondriolyse avancée, ne conservant que quelques plastes d'inégale grandeur entourés d'un halo, quelques-uns volumineux. Le noyau est invisible. Une cellule au voisinage est en chondriolyse moins avancée.

A l'autre pôle de l'espace, et près d'un capillaire dilaté, se trouve une cellule en voie de chondriolyse, et une complètement lysée dont le noyau a disparu. Enfin, dans les rangées hépatiques, une à 2 cellules isolées dont le chondriome a disparu.

Pas d'hémorragies.

L'index de chondriolyse serait de 5 environ.

Chondriolyse maxima de 4 autour d'un espace porte.

Poumons. — Peu turgescents macroscopiquement.

Zones ecchymotiques en surface.

Quelques zones congestives sous-pleurales à la coupe, assez nombreux polynucléaires dans les vaisseaux d'ailleurs surtout neutrophiles.

Lumières bronchiques libres. Pas de desquamation.

Reins. — Pas d'hémorragies, ni d'infiltration.

Intestin. — Rien d'anormal.

C. 52

Cobaye sensibilisé par une injection de 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine.

Injection déchaînante, 12 jours après, sous la dure-mère.

Apathie, poil hérissé.

Dix-sept heures après l'injection, l'animal, semi-comateux, est couché sur le flanc.

On le sacrifie.

AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Quelques îlots blanchâtres du volume d'une tête d'épingle sur le foie.

Congestion des bases pulmonaires. Petits points noirâtres ecchymotiques.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie*. — Coupe colorée à l'hématéine-éosine safran.

Hémorragies nombreuses, d'étendue moyenne. Pas d'inflammation, ni de cirrhose. Capillaires moyennement dilatés, quelques éosinophiles seulement.

Coupe fixée au bichromate et colorée à l'hématoxyline de Regaud. Chondriome en grappe. Autour des espaces sus-hépatiques raréfaction du chondriome qui est en filaments ou en plastes. Sur 8 espaces portes, 6 sont frappés de chondriolyse. Un est relativement épargné, ne présentant que trois cellules altérées. Un espace porte montre sur les trois quarts de sa circonférence, et, à un endroit, sur deux épaisseurs de cellule, des éléments (10 environ), dont le chondriome se raréfie, et dont le noyau est plus ou moins visible. A quelque distance se trouvent 2 plages de cellules également en voie de chondriolyse, dont le nombre total d'éléments s'élèverait à 7. Un espace immédiatement voisin est également altéré, comprenant également une ceinture de cellules en voie de chondriolyse sur les trois quarts de sa circonférence, et, au voisinage, se continuant avec ce cercle altéré une plage d'éléments mitolysés. Soit en tout près de 21 cellules, dont quelques-unes en dégénérescence vacuolaire. Un petit espace a deux cellules lysées. Un grand espace porte à 13 cellules altérées. Un autre présente une vingtaine de cellules malades.

Par places des rangées de 2 à 3 cellules en file sont lysées avec des capillaires dilatés au voisinage.

La chondriolyse maximum est de 20, l'index chondriolytique est de 9 environ.

Poumons. — Pas d'atélectasie. Pas d'épanchement intralvéolaire, ni de globules rouges, ni d'éléments desquamés. Par contre, assez grosse dilatation des vaisseaux et capillaires avec un certain nombre de polynucléaires, dont certains éosinophiles.

Pas de desquamation intrabronchique.

Reins. — Ilots de néphrite interstitielle réduits, mais assez nombreux. Epaississement et même symphyse capsulo-glomérulaire. Traînées interstitielles encerclant des tubes à épithélium aplati et lumière agrandie.

Intestin. — Assez nombreux éosinophiles mono et polynuclés dans le chorion de la muqueuse.

Choc répétés

C. 23

Cobaye sensibilisé par une injection de 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Injection déchainante, 14 jours après, sous la dure-mère, le 16 septembre.

Stupeur, puis agitation, dyspnée, mâchonnement. Poil hérissé, faciès léonin. Parésie du train postérieur. Secousses diaphragmatiques. Ralentissement du cœur. Deux heures après l'injection, le hérissement du poil diminue.

7 octobre. Nouvelle injection déchainante, 5 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Pas de manifestation typique.

20 octobre. Injection d'ovalbumine sous-arachnoïdienne. Mort très rapide.

AUTOPSIE. — **EXAMEN MACROSCOPIQUE.** — Rien de spécial.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie.* — Coupe fixée au Bouin colorée par l'hémalum-érythrosine safran.

Capillaires périssus-hépatiques assez dilatés. Quelques hémorragies assez rares.

Eosinophiles accumulés dans certains capillaires.

Coupe fixée au bichromate de potasse, colorée par l'hématoxyline de Regaud.

Lésions peu marquées.

Raréfaction du chondriome autour de certains espaces portes. A ce niveau, par place, une cellule ayant perdu complètement ses plastas.

Sur 5 espaces portes, 2 sont touchés avec, au niveau de chacun, 5 cellules lésées. A noter de rares hémorragies dans le parenchyme et près des espaces sus-hépatiques. Le chondriome des cellules normales est en grappe, filamenteux autour des espaces sus-hépatiques.

En somme, lésions peu marquées, l'index chondriolytique serait de 2, la chondriolyse maxima de 5.

Reins. — Ilots disséminés, d'ailleurs peu nombreux et réduits, d'infiltration de cellules inflammatoires et de fibroblastes péri-tubulaires.

Intestin. — Quelques éosinophiles dans l'espace celluloux intertubulaire.

C. 25

Cobaye préparé par une injection sensibilisante d'ovalbumine au 1/10 (3 cc.) dans le péritoine. Injection déchaî-nante sous la dure-mère, 14 jours après (16 septembre).

Faciès léonin. Cinq heures après l'injection, refuse de s'alimenter.

2 octobre. Injection de 5 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Hébé-tude.

20 octobre. Injection intracrânienne. Apathie, défé-cation.

29 octobre. Injection intrapéritonéale. Prurit, éternue-ments.

11 novembre. Intracrânienne. Peu de manifestations.

18 novembre. Intrapéritonéale. Manifestations peu in-tenses.

30 novembre. Intrapéritonéale, manifestations larvées.

6 décembre. Intracrânienne, crise épileptiforme tardive. Mouvements à allure cérébelleuse. Crise asthmatiforme. Hérissément du poil, défécation.

23 décembre. Intracrânienne. Crise asthmatiforme très nette avec cornage.

4 janvier. Intracrânienne. Secousses diaphragmatiques. Hérissément du poil.

15 janvier. Intracrânienne. Secousses diaphragmatiques. Hérissément du poil.

21 janvier. On trouve l'animal mort.

Reins. — Grosses dilatations capillaires et hémorragies. Pas d'infiltration inflammatoire.

C. 26

Cobaye sensibilisé par injection de 3 cc. d'ovalbumine au 1/10, dans le péritoine, 14 jours après (16 septembre), injection déchaînant sous la dure-mère.

Hérissément du poil en boule typique. Mâchonnement. Prurit du museau une heure après.

2 octobre. Injection intrapéritonéale (5 cc. ovalbumine au 1/10). Hébétude.

20 octobre. Intrapéritonéale. Apathie, défécation.

29 octobre. Intracrânienne. Apathie. Eternuements.

10 novembre. Intracrânienne. Essoufflement. Battement des flancs. On sacrifie l'animal.

AUTOPSIE. — EXAMEN MICROSCOPIQUE. — Congestion des bases pulmonaires.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie.* — Coupe colorée par l'hématéine-éosine safran.

Nombreuses hémorragies.

Pas de nodules inflammatoires nets, ni de processus de cirrhose caractérisé. Épaississement d'une travée avec quelques cellules à pigment à l'intérieur.

Coupe fixée au bichromate de potasse et colorée par la méthode de Regaud.

Les cellules ont l'aspect vacuolaire digestif avec chon-

driome en plastes fins groupés à la périphérie ou dans les espaces intervacuolaires. Les espaces sus-hépatiques ont un chondriome filamenteux.

Il y a 9 espaces portes dans la préparation. Autour d'un grand espace porte, on trouve, isolées les unes des autres, en bordure de la veine porte ou du canalicule biliaire, trois cellules en voie de chondriolyse très avancée, dans l'une le noyau n'est pas visible. A quelque distance de l'espace, une cellule a perdu complètement son chondriome. Au niveau d'un espace très voisin, le pourtour presque entier est chondriolysé, à un endroit sur deux épaisseurs de cellules, soit en tout 6 cellules altérées, avec protoplasma homogénéisé et disparition des vacuoles. Un peu plus loin, un groupe de deux espaces portes également très altérés; sur l'un 4 cellules ont subi la chondriolyse, sur l'autre la presque totalité du pourtour présente des plastes en voie de disparition avancée, soit 17 cellules, dont quelques-unes sur deux rangées en profondeur. Un nouvel espace présente 7 cellules en voie d'homogénéisation sur sa circonférence.

Enfin l'on trouve également d'assez nombreuses plages, où les cellules sont en voie d'homogénéisation et de chondriolyse, qu'il s'agisse de plages hémorragiques où il est difficile de reconnaître le nombre de cellules altérées (deux au moins), qu'il s'agisse de plages simplement congestionnées; l'une d'elles, au voisinage d'un espace porte, comprend 11 cellules altérées.

Les espaces portes qui ne sont pas le siège de chondriolyse sont en général à armature conjonctive épaisse.

En résumé, lésions de 6 espaces portes sur 9 et index chondriolytique de 6 et chondriolyse maximum de 17 cellules autour d'un espace porte.

...*Reins.* — Epaississement des capsules glomérulaires avec symphyse, ceci en certains endroits. Infiltration inflammatoire pérیتubulaire de voisinage.

Plages de sclérose pérیتubulaire avec tubes dilatés à épithélium aplati, contenant parfois des cylindres.

...*Intestin.* — Le chorion de la muqueuse est très riche en éosinophiles soit poly, soit mononucléaires.

C. 28

Cobaye sensibilisé par injection de 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Injection déchainante 14 jours après, le 18 septembre.

Stupeur après l'injection. Après un intervalle libre de deux minutes, l'animal se met à tourner en arc de cercle du côté opposé à la trépanation. Il semble être en état ébrieux, se gratte le museau, tombe sur le flanc, est pris de secousses convulsives, défèque et urine. Ralentissement cardiaque. L'animal se couche en arc de cercle à concavité du côté opposé à la trépanation, en proie à une dyspnée vive avec respiration difficile, secousses diaphragmatiques. Cyanose des oreilles. Faciès de lion. Ecoulement conjonctival. Une heure après l'injection, se manifeste du prurit du museau.

2^e injection. 7 octobre. Ovalbumine dans le péritoine. Prurit, défécation.

3^e injection. 17 octobre. Intrapéritonéale. Peu de manifestations.

4^e injection. 29 octobre. Intrapéritonéale. Prurit, éternuements.

5^e injection. 11 novembre. Intracrânienne. Mort au bout de quelques instants.

AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Rien d'anormal.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie*. — Coupe à l'hématéine-éosine safran.

Rares hémorragies. Pas de dilatation des capillaires. Eosinophiles assez nombreux dans les vaisseaux. Pas d'inflammation ni de cirrhose.

Coupe fixée au bichromate de potasse et colorée à l'hématoxyline de Regaud.

Lésions assez accusées.

Sur quatre espaces portes, deux présentent des altérations très marquées; sur l'un, assez réduit, on trouve sur presque les trois quarts de la circonférence les cellules en chondriolyse très avancée, et dans certaines, totale avec

homogénéisation du protoplasma, et dans deux ou trois, apparitions de vacuole arrondie. Le chondriome du canalicule biliaire est au contraire bien visible. Un autre espace porte est le siège de lésions également très accentuées. La veine porte est gorgée de sang contenant des polynucléaires assez nombreux et des mononucléaires; deux capillaires partent de là à l'un des pôles, également gorgés de sang. 8 cellules bordant la veine porte sont en chondriolyse avancée; 10 cellules (5 de chaque côté) bordant l'un des capillaires, ont perdu également leur chondriome. Près de l'autre capillaire se trouvent 4 cellules en voie de désintégration, l'une avec son chondriome en lyse, les deux autres avec le chondriome en motte. Soit pour un espace porte 22 cellules altérées.

On ne trouve pas de plages de cellules lysées ni d'hémorragies.

Dans les parties saines, le chondriome est en grappe de plâtes ou de bâtonnets.

Les espaces sus-hépatiques sont indemnes : chondriome filamenteux et en goutte.

L'index chondriolytique est de 7 environ, la chondriolyse maxima est de 22 cellules pour un espace porte.

Reins. — Pas de congestion, ni d'hémorragies, ni d'infiltration.

Intestin. — Assez nombreux polynucléaires et mononucléaires éosinophiles dans les espaces cellulaires de la muqueuse. Développement des follicules lymphoïdes.

C. 32

Cobaye sensibilisé par une injection de 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Quatorze jours après (23 novembre), injection sous dure-mérienne. L'animal se met en boule apathique, le poil hérissé, présentant une paralysie du train postérieur et une grosse dyspnée.

7 octobre. Injection de 5 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Prurit du museau, faciès de lion. Parésie du train postérieur. Ralentissement du cœur. Défécation.

20 octobre. Injection intrapéritonéale. Prurit, défécation, frissons. Eternûments, hérissement du poil.

10 novembre. Intracrânien. Peu de manifestations.

18 novembre. Intrapéritonéale. Peu de manifestations.

30 novembre. Intracardiaque. Choc léger.

6 décembre. Intracrânien. Crise épileptiforme retardée. Secousses diaphragmatiques. Hérissement du poil. On le trouve mort le lendemain.

A L'AUTOPSIE. — Congestion pulmonaire, le poumon flotte.

Reins. — Grosse dilatation des gros vaisseaux à l'examen histologique avec, par place, plages hémorragiques. Enfin dans certaines zones, les capillaires intertubulaires sont dilatés avec quelques polynucléaires à l'intérieur.

Pas d'infiltration interstitielle.

.. *Foie.* — Congestion énorme des capillaires avec quelques polynucléaires en particulier éosinophiles.

Poumon. — Léger œdème pulmonaire par place.

C. 34

Cobaye sensibilisé par 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Injection déchaînante sous la dure-mère, 14 jours après, le 23 septembre.

Dyspnée inspiratoire avec cornage. Parésie du train postérieur, défécation. Prurit, incontinence d'urine.

7 octobre. 5 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Pas de manifestation caractéristique.

20 octobre. Injection intracrânienne. Apathie durant quelques heures. Défécation.

29 octobre. Injection intrapéritonéale. Prurit, eternûments, hérissements du poil.

11 novembre. Intracrânien. Mort assez rapide.

AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Rien d'anormal.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie.* — Coupe colorée à l'hémalun-érythrosine safran. Hémorragies de place en place. Quelques éosinophiles dans les vaisseaux.

Capillaires non dilatés.

Pas d'inflammation, ni de cirrhose.

Coupe fixée au bichromate de potasse et colorée à l'hématoxyline de Regaud.

Lésions marquées.

Autour d'un moyen espace porte deux encoches pénétrant en profondeur jusqu'à trois rangées cellulaires, intéressant pour l'une d'elles plus de 10 cellules, où le chondriome disparaît, ne laissant que quelques gros plastes très rares; l'autre encoche est moins vaste, elle présente une assez grosse dilatation des capillaires; enfin, à quelques distances de l'espace porte, deux à trois cellules isolées sont atteintes de chondriolyse. L'ensemble du système présente à peu près 23 cellules en lyse avancée. Un petit espace porte comporte 2 à 3 cellules en chondriolyse moyenne.

Un petit espace porte présente en bordure de la veine porte 6 cellules en chondriolyse alternant régulièrement avec des cellules intactes. Le chondriome du canalicule biliaire est indemne.

Un autre espace porte montre deux encoches à l'un de ses pôles avec, sur deux épaisseurs de cellules, une lyse au voisinage de capillaires dilatés. Le nombre total des cellules atteintes est de 10. Un petit espace porte a une de ces cellules en lyse.

Deux cellules en lyse autour d'un espace porte de moyenne importance.

Six cellules en voie de lyse autour d'un espace porte plus développé. A son voisinage se trouve une travée conjonctive.

Sur dix espaces portes, 6 sont altérés de façon variable, et l'index chondriolytique est approximativement de 5.

A notre plusieurs petites hémorragies.

Dans les endroits sains, les espaces ont l'aspect vacuolaire digestif avec chondriome en plastes ou en bâtonnets.

Une autre coupe montre des lésions assez différentes, hémorragies larges avec chondriome en lyse et une plage de 12 cellules également en voie de chondriolyse. Des cellules isolées sont aussi lésées. Les lésions périportales sont,

au contraire, moins accusées. Il s'agit d'espaces à parois conjonctives épaisses, avec, en certains endroits, de larges nappes de tissu conjonctif. Sur un ou deux espaces il y a disparition du chondriome pour deux cellules.

Par contre, dans l'une et l'autre coupe, les espaces sus-hépatiques sont absolument indemnes avec chondriomes filamenteux ou en gouttes. L'index chondriolytique en moyenne serait de près de 5, et la chondriolyse maxima, autour d'un espace porte est dans le cas particulier de 23.

Reins. — Ni hémorragies, ni congestion, sauf autour des tubes droits. Infiltration inflammatoire en certains endroits, autour des tubes contournés, et prenant l'aspect rayonné par rapport à la coupe du parenchyme rénal.

Intestins. — Assez nombreux polynucléaires éosinophiles dans le tissu cellulaire périglandulaire.

C. 36

Injection sensibilisante de 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Injection déchainante 14 jours après sous la dure-mère le 23 septembre.

Parésie du train postérieur.

Pas d'accidents très notables. Un quart d'heure après l'injection, dyspnée.

7 octobre : 5 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Prurit. Secousses respiratoires.

20 octobre : Même dose dans le péritoine. Le sujet reste abattu avec de la dyspnée, une légère parésie du train postérieur.

Il meurt dans la nuit du 22 au 23 octobre, soit près de 70 heures après l'injection.

AUTOPSIE. — A l'autopsie, on trouve chez l'animal mort depuis un certain temps (quelques heures) un commencement de nécrose des parties superficielles du foie.

Le foie est nettement hypertrophié, blanchâtre à la coupe. Les reins sont rouges. Un peu de liquide blanchâtre dans un bassinets. Surrénales volumineuses d'un côté.

Pas de lésions pulmonaires. Atélectasie,

Intestin grêle congestionné.

Péritoine libre sans ascite.

Cerveau lacis vasculaire visible. Pas trace d'infection locale.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Poumon*. — Pas de lésions.

Foie. — Les cellules sont vacuolaires sauf les cellules des zones périportales qui ont un protoplasma homogène acidophile. Les noyaux sont conservés. Assez grosse dilatation des capillaires périportaux avec leucocytes à l'intérieur. Les éosinophiles ne sont pas particulièrement nombreux.

C. 53

Cobaye sensibilisé par 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Injection déchaînante 12 jours après, le 3 novembre, répétition des injections déchaînantes le 18, 30 novembre, les 6, 17 décembre, les 4 et 15 janvier, en variant les voies (sous dure-mérienne, cardiaque, intrapéritonéale) mort à la 8^e *injection* (2 février 1927) probablement par traumatisme cranien avec exitus immédiat.

AUTOPSIE. — Rien de macroscopique.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Chondriome hépatique en grappe. Pas de lésions périportales nettes au niveau de 2 espaces rencontrés dans la préparation.

Anaphylaxie Chronique

C. 19

Cobaye préparé par une injection de 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Injection déchaînante 14 jours après de 1 c. sous la dure-mère, le 16 septembre. Léger prurit du museau, hérissément du poil, attitude en boule diminuant une heure et demi après l'injection avec réapparition du prurit du museau. 2 octobre, injection intrapéritonéale de 5 cc. d'ovalbumine au 1/10. Hérissément du poil. Prurit

du museau. Eternuements. Grosse tachycardie. Défécation. Secousses diaphragmatiques. Dyspnée inspiratoire. Crise asthmatiformes survenant par accès.

20 octobre, même injection intrapéritonéale.

28 octobre, l'animal marastique en proie à la diarrhée, on le sacrifie par coup léger sur la nuque.

NECROPSIE. — Rien de macroscopique.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Foie*. — Coupe à l'hématéine-éosine-safran. Hémorragies assez nombreuses. Capillaires moyennement dilatés. A noter, dans les vaisseaux, d'assez nombreux leucocytes en particulier des polynucléaires éosinophiles. Par place, en plein parenchyme, ou au voisinage d'un espace porte ou sus-hépatique, petits îlots de cellules rondes réduits. Par place dépôts de pigments biliaires.

Coupe fixée au bichromate de potasse et colorée à l'hématoxyline.

Les lésions sont très étendues, consistant en raréfaction générale du chondriome qui est en grappe, mais qui diminue dans beaucoup de cellules, et devient filiforme ou au contraire en gros plastes arrondis. Les espaces sus-hépatiques sont filamenteux. La chondriolyse s'accuse autour des espaces portes, où elle touche tout le pourtour sur 3 à 4 épaisseurs; les noyaux sont plus ou moins visibles. Par place on voit, entre les cellules, des noyaux plus colorés de cellules inflammatoires assez rares d'ailleurs. Par place, il y a dilatation des capillaires, qui est cependant loin d'être constante. Outre ces grosses lésions périportales, frappant un nombre de cellules variables, mais pouvant aller, dans les plages étendues, de 50 à 100, on rencontre des cellules dispersées dans la trame également en mitolyse, mais moins nombreuses. Enfin, il est à noter aussi de vastes hémorragies avec perte du chondriome cellulaire.

En somme, très grosses lésions; presque tous les espaces portes sont atteints; l'index chondriolytique est difficilement appréciable, vu la quantité de cellules altérées, de même que la chondriolyse maxima, qui semble osciller entre 50 et 100.

Reins. — Pas de dilatation des capillaires, ni d'hémorragies.

Glomérules rétractés. Présence de sclérose capsulaire. Ilôts de cellules rondes et de fibroblastes infiltrant par endroit les espaces intertubulaires.

Intestin. — Quelques polynucléaires dans l'athmosphère des villosités et périglandulaire, dont certains éosinophiles.

C. 54

Cobaye préparé par une injection sensibilisante de 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Injection déchaînant 12 jours après, le 3 novembre, répétition les 18 et 30 novembre et le 6 décembre par voies variées, la dernière sous dure-mérienne.

L'animal entre alors dans une période de marasme. Il maigrit, refuse de s'alimenter, son poil se hérisse. 14 jours après le dernier choc, il succombe cachectique.

AUTOPSIE. — **EXAMEN MACROSCOPIQUE.** — Pas de lésions visibles.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie.* — Coupe à l'hématéine-éosine-safran.

Les espaces portes sont assez riches en cellules rondes, qui s'éparpillent à leur voisinage.

Par place, petits groupes de cellules rondes en plein parenchyme.

Autour des espaces, les cellules sont souvent acidophiles et homogènes.

A noter que l'on rencontre dans les espaces intercellulaires et à l'intérieur des vaisseaux de nombreux polynucléaires, en particulier des éosinophiles.

Hémorragies peu nombreuses. Pas de grosses dilatations des capillaires.

Coupe fixée au bichromate de potasse et colorée par la méthode de Regaud.

Les lésions sont très accusées, presque tous les espaces portes sont atteints de chondriolyse sur tout leur pourtour sur une à quatre épaisseurs, le processus touchant un

nombre variable de cellule, 100 pour un espace. Les cellules des canalicules biliaires conservent leur chondriome. La chondriolyse est très avancée en général, il persiste quelques plastes de volume anormal, et le protoplasma est granuleux, le noyau est visible. Les plages périportales étendent des prolongements parfois assez loin dans le parenchyme. Il existe également dans la trame des cellules isolées ou groupées qui ont perdu leur chondriome. Le chondriome est en grappe à l'intérieur des travées. Les espaces sus-hépatiques sont respectés et le chondriome y affecte plutôt la forme de gouttes que de filaments.

A noter l'existence d'hémorragies assez vastes avec dislocation du chondriome des cellules avoisinantes.

L'index chondriolytique est difficile à établir, vu l'étendue des lésions et le nombre des cellules touchées, de même que la chondriolyse maxima qui oscillerait entre 50 et 100.

Reins. — Dilatation des gros vaisseaux avec nombreux polynucléaires dont certains éosinophiles.

Par place hémorragies intestitielles en nappe assez larges.

C. 55

Cobaye préparé par une injection sensibilisante de 3 cc. d'ovalbumine au 1/10 dans le péritoine. Injection déchaî-nante 12 jours après, le 3 novembre, répétition les 18 et 30 novembre, les 6 et 17 décembre par voies variées, la dernière sous-dure-mérienne.

Après le 5^e choc, l'animal se met à maigrir, à perdre du poil, refusant de s'alimenter, l'aspect hérissé; hypothermie.

On le sacrifie 15 jours après le dernier choc, dans un état cachectique très marqué, par un coup sur la nuque.

AUTOPSIE. — **EXAMEN MACROSCOPIQUE.** — Congestion et carnisation pulmonaire. Rien par ailleurs.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie.* — Coupe à l'hématéine-éosine safran.

Capillaires dilatés, assez nombreux éosinophiles. Hémor-

ragies assez abondantes par place avec, au voisinage, des traînées en voie de sclérose avec cellules rondes et fibroblastes et contenant des cellules hépatiques munies d'une vacuole arrondie. Au niveau de ces zones fibreuses et également en plein parenchyme, on note des amas de pigments très nombreux.

Coupe fixée au bichromate de K. et colorée par la méthode de Regaud.

Les lésions sont très accusées, au voisinage de presque tous les espaces portes, nappes de chondriolyse vastes, portant, par exemple, sur deux rangées de cellules hépatiques, ou à topographie moins régulière pénétrant plus loin en profondeur, mais épargnant çà et là d'assez nombreuses cellules à chondriome intact. Dans les cellules altérées, le chondriome se raréfie et se réduit à quelques gros plastes de volume anormal. Quelques cellules rondes, rares d'ailleurs, entre les cellules altérées. A noter que l'on rencontre par place des plages fibreuses, encerclant des cellules hépatiques, contenant une vacuole arrondie unique entourée d'un chondriome en couronne ne paraissant pas altéré. Le chondriome sus-hépatique est en filaments, non altéré.

L'index chondriolytique est difficile à établir, vu l'étendue des lésions la chondriolyse maxima oscillerait entre 50 et 100.

Reins. — Pas de congestion. Ilôts de néphrite intestitielle avec cellules inflammatoires. Par endroit épaississement capsulaire des glomérules.

Injections répétées d'Albuminoïdes

C. 38

Cobaye injecté tous les jours avec 2 cc. d'ovalbumine sous la peau du ventre.

Au bout de la 12^e injection, l'animal fait de l'empâtement au niveau de la paroi abdominale et paraît en état de moindre résistance. Sacrifice coup sur la nuque.

AUTOPSIE. — **EXAMEN MACROSCOPIQUE.** — Zone lardacée étendue au niveau de la paroi abdominale, sans pus.

Un peu d'œdème pulmonaire.

Foie de jeûne.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie.* — Foie d'apparence normale. Pas de foyers inflammatoires. Légère dilatation des capillaires sus-hépatiques.

Reins. — Congestion légère des gros vaisseaux. Pas d'infiltration.

Intestin. — Quelques éosinophiles.

Paroi abdominale. — Zone cutanée empâtée. Infiltration très abondante de polynucléaires, dont certains avec noyau en pyonose, et dont certains éosinophiles. L'infiltration gagne la couche musculaire sous-jacente.

C. 39

Cobaye injecté quotidiennement avec 2 cc. d'ovalbumine sous la peau de l'abdomen ; au bout de la 15^e injection on le trouve mort.

AUTOPSIE. — A l'autopsie :

MACROSCOPIQUEMENT. — Pas de lésions notables de la peau.

Foie. — Très gros foie d'apparence du foie de jeûne, assez dur.

Reins. — Zones blanchâtres.

Surrénales. — Surrénales normales.

Poumon. — Densification congestive d'une base qui, cependant, crépite encore et surnage.

Cerveau. — Ramolli (cadavérique).

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie.* — Grosse dilatation des capillaires dans la région sus-hépatique et surcharge graisseuse des cellules périportales sur une zone étendue.

Pas de foyers inflammatoires.

Reins. — Ilots de néphrite interstitielle étendus avec cellules rondes, s'organisant par endroit en fibroblastes,

entourant par place des tubes contournés à noyau en pycnose. Dilatation des capillaires de la région.

Poumon. — Assez grosse dilatation des capillaires avec œdème.

C. 40

Cobaye injecté quotidiennement avec 2 cc. d'ovalbumine sous la peau de l'abdomen.

Après 15 injections on sacrifie l'animal.

AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Rien de spécial.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Foie.* — Parenchyme d'aspect normal avec de rares îlots de cellules inflammatoires au voisinage des espaces sus-hépatiques.

Reins. — Normaux.

Intestins. — Normaux.

C. 41

Cobaye injecté par 15 injections sous-cutanées d'ovalbumine sous la peau de l'abdomen. Sacrifice, coup sur la nuque le lendemain de la dernière injection.

AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Rien d'anormal.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie.* — Quelques dilatations des capillaires. Hémorragies. Pas de foyers inflammatoires.

Reins. — Normaux.

Intestin. — Normal.

C. 42

Cobaye injecté quotidiennement sous la paroi abdominale avec 2 cc. d'ovalbumine.

Sacrifice par coup sur la nuque au bout de la 15^e injection.

AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Rien de spécial.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie* d'apparence normale.

Reins. — Ilots de néphrite interstitielle avec fibroblastes et tissu scléreux encerclant des tubes contournés plus ou moins aplatis.

Intestin. — Un peu d'œdème des villosités. Formation lymphoïdes développées. Quelques très rares polynucléaires éosinophiles dans l'atmosphère cellulaire de la muqueuse.

C. 43

Cobaye injecté quotidiennement sous la peau de l'abdomen avec 2 cc. d'ovalbumine. Sacrifice le lendemain de la 15^e injection.

AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Rien d'anormal.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie* d'apparence normale. Pas de foyers inflammatoires.

Reins. — Pas de lésions rénales.

C. 44

Cobaye injecté quotidiennement avec 2 cc. d'ovalbumine sous la peau de l'abdomen. Sacrifice par coup sur la nuque le lendemain de la 15^e injection.

AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Foie volumineux, jaunâtre.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie.* — Surcharge graisseuse périportale.

Pas d'ilots inflammatoires.

Pas de congestion.

Reins. — Petits ilots et traînées inflammatoires rares, près des glomérules, avec lymphocytes, quelques polynucléaires et des fibroblastes.

Intestin. — Rien d'anormal.

C. 45

Cobaye injecté tous les jours avec 2 cc. d'ovalbumine sous la peau.

Sacrifice le lendemain de la 15^e injection.

AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Rien de spécial.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie*. — Surcharge graisseuse périportale en voie d'extension sans grosse dilatation capillaire ni foyer inflammatoire.

Rein. — Pas de lésions visibles.

Intestin. — Chorion peu riche en éléments cellulaires mais éosinophiles assez nombreux.

C. 48

Cobaye ayant reçu 15 injections d'ovalbumine de 2 cc. quotidiennes, au niveau du tissu cellulaire sous-cutané abdominal. Sacrifice par coup sur la nuque, 2 mois après la dernière injection.

AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Rien de spécial.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie*. — Foie d'apparence normal, ni foyers inflammatoires, ni cirrhose.

Reins. — Pas d'infiltration.

C. 49

Cobaye ayant reçu 15 injections de 2 cc. d'ovalbumine quotidiennement sous la peau de l'abdomen. Sacrifice deux mois après la dernière injection par coup sur la nuque.

AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Rien d'anormal.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Foie*. — Pas de lésions visibles, ni foyers inflammatoires, ni cirrhose.

Reins. — Pas d'infiltrations.

Chocs répétés par voie intraveineuse chez le lapin

L. 100

Lapin préparé par 4 injections sous-cutanées, à 8 jours de distance, de sérum de cheval (5 cc.).

Injection déchainante 8 jours après, par la veine marginale de l'oreille (2 cc. de sérum de cheval). L'animal d'abord apathique, tombe ensuite dans le coma, et il est sacrifié dans cet état au bout de 3 jours par coup léger sur la nuque.

A L'AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Poumons distendus.

Reins blancs.

Foie coccidien.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Poumons*. — Grosse dilatation des artérioles et des capillaires qui ont leur lumière bourrée de polynucléaires, dont certains à granulation éosinophiles. Pas de transsudation intraalvéolaire, ni de grosse réaction interstitielle. Zones d'atélectasie et d'emphysème.

Pas de modification des bronches.

Reins. — Pas de lésions inflammatoires. Pas de congestion.

L. 105

Lapin préparé par 5 injections, dont les 4 premières sous-cutanées, la dernière intrapéritonéale de 5 cc. de sérum de cheval; 8 jours après, première injection déchainante de 2 cc. intraveineuse (veine marginale de l'oreille). Apathie persistante plusieurs jours, l'animal maigrit, prend le poil terne. 15 jours après la précédente injection, de nouveau inoculation de 2 cc. de sérum dans la veine marginale, l'animal meurt au bout de 6 jours dans le marasme.

AUTOPSIE. — EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Poumon. — Aspect congestif de la base gauche sans que cette dernière aille au fond de l'eau.

Par ailleurs, rien de macroscopique, sauf une coccidiose hépatique.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Poumon. — Le poumon présente de grosses lésions d'ailleurs irrégulièrement distribuées suivant les points. En beaucoup d'endroits l'architecture alvéolaire est méconnaissable et la parenchyme complètement remanié. Dans l'ensemble du poumon, un des faits plus frappants est une congestion énorme des capillaires qui sont turgescents.

Schématiquement, en allant de la périphérie de l'organe vers les pédicules bronchiques, on rencontre tout d'abord dans la région sous-pleurale une zone avec capillaires très dilatés et alvéolite desquamative. Les alvéoles contiennent des cellules de revêtement et des cellules à poussière. Par endroit existent des nappes hémorragiques. Il se trouve des portions fortement atelectasiées, d'autres emphysémateuses. Par place, les travées interalvéolaires sont le siège d'infiltration inflammatoire.

Cette infiltration va en augmentant à mesure que l'on se rapproche des hiles bronchiques et sur une très grande étendue le parenchyme présente des nappes où aucune structure alvéolaire n'est plus reconnaissable. Là, pêle-mêle, à côté de capillaires nombreux et dilatés et d'une abondante infiltration de globules rouges, on rencontre des cellules de revêtement, des cellules à poussière de grands histiocytes, des macrophages, des cellules à noyau géant, des cellules lymphocytaires, des polynucléaires assez nombreux dont quelques-uns, mais non la majorité, éosinophiles, des cellules à type conjonctif, enfin des cellules en mitose. L'aspect rappelle celui d'un granulome, qui serait fortement hémorragique, et la structure alvéolaire tend à disparaître.

A noter par place l'existence de vastes nappes hémorragiques ou de vésicules d'air arrondies sans éléments, et de plus ou moins gros volume.

Les bronches ne paraissent pas très altérées.

Reins. — Dilatation des vaisseaux avec quelques polynucléaires. Pas d'îlots inflammatoires.

L. 106

Lapin préparé par 5 injections sous-cutanées, à 8 jours de distance, de sérum de cheval (5 cc.).

8 jours après, injection déchainante de 2 cc. dans la veine marginale de l'oreille.

8 jours après, nouvelle injection. Par la suite l'animal maigrit, perd l'appétit.

Nouveau choc 8 jours après. L'animal reste amaigri.

Dernier choc 4 jours après le précédent.

Au bout de 6 jours, l'animal meurt dans le marasme.

AUTOPSIE. — **EXAMEN MACROSCOPIQUE.** — Ascite dans le péritoine, Intestin lavé.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Poumon.* — Le parenchyme présente de grosses lésions. La structure alvéolaire a, en beaucoup d'endroits, presque complètement disparu, mais reste relativement conservée dans les zones sous-pleurales, qui sont le siège d'hémorragies et de congestion avec alvéolite desquamative. Les reste du parenchyme apparaît sous la forme d'un réticulum à très larges travées, limitant des cavités aériennes. Ces travées de structure à peu près identiques revêtent l'aspect d'un granulome avec ses capillaires nombreux, sinusoïdes, globules rouges, grands histiocytes très abondants, lymphocytes, grandes cellules à noyau géant, cellules à type conjonctif, cellules en mitose assez nombreuses, enfin polynucléaires qui ne sont pas extrêmement abondants, certains à granulations acidophiles. Par places existent des travées très fines de collagène.

Dans certaines portions se trouvent des plages hémorragiques. Les bronches ne paraissent pas spécialement malades. Les lésions sont distribuées par régions et certaines parties du poumon sont beaucoup moins atteintes avec simple alvéolite desquamative, épaissement des cloisons, congestion et hémorragies.

Reins. — Dilatation des gros vaisseaux et de quelques capillaires. Pas d'îlots inflammatoires.

L. 107

Lapin préparé par 5 injections sous-cutanées, à 8 jours de distance, de sérum de cheval (5 cc.).

8 jours après, injection déchaînante, dans la veine marginale de l'oreille, de 2 cc. de sérum. Répétition des injections 8 jours après, puis nouveau choc 8 jours après, enfin 4 jours après, puis 6 jours après, puis 2 jours, puis 3, puis 2 jours après.

L'animal a donc reçu 8 injections déchaînantes. Rapidement, il s'est cachectisé, a perdu l'appétit et le brillant du poil. La dernière injection a été pratiquée sur l'animal déjà très affaibli, squelettique; quelques minutes après la fin de l'injection il a été pris de convulsions et d'opisthotonos, la respiration haletante. Chute en latérotonos gauche insensible, du sang fluide incoagulable s'écoulait par l'oreille injectée. Sacrifié par saignée carotidienne.

AUTOPSIE. — **EXAMEN MACROSCOPIQUE.** — Peu de renseignements.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Poumon.* — A la partie périphérique sous-pleurale, zones avec congestion et desquamation alvéolaire mais assez limitée et peu intense.

Il existe dans certaines portions du poumon un épaississement des travées avec disparition de la structure alvéolaire, réaction interstitielle. L'on rencontre des bandes épaisses circonscrivant des cavités aériennes de dimension variable.

Ces bandes contiennent de grandes histiocytes, des cellules à type conjonctif, des cellules en voie de mitose, des polynucléaires assez nombreux, dont certains à granulations acidophiles, enfin des cellules à poussière et quelques cellules à noyau géant. A noter des travées de collagène. Les éléments cellulaires sont assez serrés et les capillaires réduits.

Reins. — Traînée rayonnante isolée de néphrite interstitielle avec plasmocytes et fibroblastes enserrant les tubes contournés à ce niveau. Ailleurs, petits îlots de plasmocytes et de cellules inflammatoires interstitielles et juxta-vasculaires.

Congestion des gros vaisseaux avec quelques polynucléaires.

L. 108

Lapin préparé par 5 injections sous-cutanées, à 8 jours de distance, de sérum de cheval (5 cc.).

8 jours après, injection déchaînante, dans la veine marginale de l'oreille, de 3 cc. de sérum. Répétition des injections 8 jours après, puis nouveau choc 8 jours après, enfin 4 jours après, puis 6 jours, puis 2 jours, puis 3 jours, puis 2 jours après.

L'animal qui avait présenté un état marastique avec amaigrissement, à la suite du 8^e choc, devient de plus en plus apathique et est trouvé étendu, 4 jours après la dernière injection, avec une parésie du train postérieur. On le sacrifie par saignée carotidienne.

A L'AUTOPSIE. — Intestin en boyau de poulet à l'examen macroscopique.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Poumon*. — L'aspect est très variable suivant les zones.

Certaines ont l'aspect d'un granulome très hémorragique dans certaines travées. Au voisinage se trouvent des cloisons très turgescentes limitant des alvéoles encore visibles. Au voisinage également des plages hémorragiques.

Par ailleurs, il existe de l'infiltration interstitielle sous forme de bandes avec éléments cellulaires assez serrés et sans grosse quantité de capillaires. Elles limitent des cavités aériennes plus ou moins étendues.

Reins. — Pas d'infiltration.

L. 101

Lapin préparé par 4 injections sous-cutanées, à 8 jours d'intervalle, de sérum de cheval (5 cc.).

Injection déchaînante 8 jours après dans la veine marginale de l'oreille, puis série d'injections,

La deuxième, quinze jours après la précédente.

La troisième, huit jours après la précédente.

La quatrième, quatre jour après la précédente.

La cinquième, six jours après la précédente.

La sixième, deux jours après la précédente.

La septième, trois jours après la précédente.

La huitième, deux jours après la précédente.

La dixième, cinq jours après la précédente.

La onzième, cinquième après la précédente.

La douzième, cinq jours après la précédente.

La treizième, un jour après la précédente.

La quatorzième, deux jours après la précédente.

La quinzième, deux jours après la précédente .

La seizième, trois jours après la précédente.

La dix-septième, dix jours après la précédente.

L'animal qui avait présenté entre le deuxième et le septième choc un état passager d'amaigrissement reprend du poids et est sacrifié en bonne santé apparente par saignée carotidienne 9 jours après la dernière injection intraveineuse.

L'examen pulmonaire est resté négatif. Il n'existait pas en particulier de lésions de sclérose.

L. 102

Idem 101.

Ni le poumon, ni le rein ne présentent de lésions.

L. 103

Idem 101.

Pas de lésions pulmonaires.

L. 104

Idem 101.

Pas de lésions pulmonaires.

CONCLUSIONS

I. — La physiologie pathologique des réactions anaphylactiques a donné lieu à de très nombreuses théories, qui ne s'accordent pas sur le mécanisme des accidents ; soit qu'elles fassent intervenir les centres nerveux (Ch. Richet et A. Lumière) comme *primum movens* des phénomènes du choc, soit qu'elles s'adressent à des pathogénies périphériques accordant un rôle principal au sympathique local, ou aux modifications cellulaires des organes ou encore aux perturbations endo-vasculaires.

II. — Au point de vue anatomique, si les auteurs sont d'accord sur les troubles circulatoires accompagnant les réactions anaphylactiques (congestion, hémorragies, dans les différents organes), il n'en va plus de même en ce qui concerne les modifications cellulaires, en particulier au niveau des viscères.

Les processus inflammatoires consécutifs aux accidents anaphylactiques (chocs successifs) et aux injections répétées d'albuminoïdes, sont également discutés, quant à leur existence, leur importance, et leur précession aux lésions de l'élément noble dans les organes.

III. — a) De nos recherches effectuées relativement à l'effet des réaction anaphylactiques sur la cellule, en prenant pour type la cellule hépatique et en nous basant sur l'étude du chondriome, il résulte que le choc anaphylactique peut amener des troubles profonds avec mort cellulaire au niveau du parenchyme hépatique, en particulier autour des espaces portes.

En général, minimes ou inexistantes, dans le cas de choc aigu, unique mortel en quelques minutes, les dégâts sont beaucoup plus accusés quand l'animal meurt au bout de plusieurs heures.

Les lésions semblent également plus constantes et plus marquées dans le choc, même mortel en quelques minutes, mais succédant à des chocs répétés, que dans le cas de choc anaphylactique unique, comme s'il résultait une fragilité plus grande des éléments ou une sensibilisation locale.

Dans l'anaphylaxie chronique, les plages de chondriolyse avec altérations cellulaires, se sont montrées extrêmement étendues.

Par contre, dans les injections répétées d'albuminoïdes, il n'a pas été rencontré de lésions cellulaires bien manifestes.

Dans les différents cas où sont apparus des dégâts cellulaires, très souvent existait une dilatation des capillaires voisins.

b) Des expériences relatives à l'importance, au niveau des viscères, des processus inflammatoires consécutifs aux réactions anaphylactiques et aux injections répétées d'albuminoïdes, il résulte que le pou-

mon semble avoir un mode réactionnel très différent du foie, du rein et de l'intestin.

Ces organes n'ont pas présenté d'infiltration inflammatoire nette, hormis une augmentation légère des éosinophiles intestinaux.

Le poumon, par contre, a paru réagir de façon tout à fait spéciale et parfois extrêmement intense. Chez des lapins ayant subi un nombre variable de chocs répétés par voie intraveineuse et morts cachectiques, il a été réalisé de véritables granulomes, parfois très étendus, comme si, consécutivement aux injections intraveineuses, il se produisait au niveau des capillaires pulmonaires, les premiers rencontrés par le protéique, une sorte de sensibilisation locale, comparable à celle du phénomène d'Arthus sous-cutané.

Vu :	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	PAVIOT.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 27 Mai 1927.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
J. GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD et AYNAUD. — Les globulins dans l'anaphylaxie.
C. R. Société Biologie, 1909, t. 2, p. 83-84.

ACHARD et FLANDIN. — Toxicité des centres nerveux pendant le choc. *C. R. Société Biologie*, 1910, t. 2, p. 133.

ARLOING (S.) et COURMONT. — Traitement des tumeurs malignes par le sérum d'âne normal ou préalablement inoculé avec du suc d'épithélioma. *Académie de Médecine*, Séance du 12 mai 1896.

ARLOING (F.) et LANGERON. — Phases vagotoniques et sympathicotoniques du choc anaphylactique expérimental chez le cobaye et le lapin. *C. R. Société Biologie*, Lyon, 19 mars 1923.

— Les phénomènes de choc en pathologie et en expérimentation. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 juillet 1923, p. 385-398.

ARLOING (F.), NOËL, MARTIN, SPASSITCH. — Etudes histologique du foie et de l'intestin dans l'anaphylaxie digestive expérimentale du cobaye. *C. R. Société Biologie*, Lyon, 6 juillet 1925, t. XCIII, p. 258.

ARONSON. — Discussion Bemerkung zu Pierkowski's Vortrag. *Berl. Medic. Gesellschaft*, 7 déc. 1901.

ARTHUS. — Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. *C. R. Société Biologie*, 1903, p. 817.

— De l'anaphylaxie à l'immunité. Paris, 1924, Masson, éditeur.

ARTHUS et BRETON. — Sur les accidents cutanés séro-anaphylactiques du lapin. *C. R. Société Biologie*, 1903, p. 1478.

- AUER et LEWIS. — Physiologie des réactions immédiates dans l'anaphylaxie du cobaye. *Journal of experiment. Med.*, 1910, p. 151.
- AUGIER. — Un cas de mort par anaphylaxie hydatique, in Devé. *Revue de Chirurgie*, 1911.
- AVIRAGNET et HALLÉ. — Phénomène d'Arthus gangréneux. *Bulletin Médical*, 18 janvier 1913.
- BABONNEIX. — Pseudo-tabès consécutif à une injection de sérum antistreptococcique. *Gazette des Hôpitaux*, 17 juin 1924.
- BAGINSKY (A.). — Zur Serumbehandlung der Diphtherie. *Berl. Kl. Wo.*, 1894, n° 52.
- Die Serumtherapie bei Diphtherie, Berlin 1895.
- Hirschwald Diphtherie und diphtherikischer croup, in *Nothnagel Handbuch*, Wien 1898.
- BARD. — De la physiologie pathologique générale des phénomènes de choc et du mécanisme de leurs effets curateurs. *Presse Médicale*, 3 avril 1926, n° 27, p. 417.
- BAUER. — *Arch. f. Kinderheil*, 1914.
- BÉCLÈRE, CHAMBON et MÉNARD. — Etude expérimentale des accidents postsérothérapiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1896-1899.
- BEHRING. — *Deutsche. Med. Wochen*, 1898-1914.
- BENECKE. — *Z. f. Allg. Path.*, 1912.
- BESREDKA. — *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1908. Du mécanisme de l'anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval, p. 896.
- Anaphylaxie et antianaphylaxie. Paris, 1917, Masson, éditeur.
- L'anaphylaxie dans *Traité de Physiologie normale et pathologique*. Masson, 1926.
- BEZANÇON et I. DE JONG. — Asthme et sclérose pulmonaire. *Presse Médicale*, 8 déc. 1921.
- Bronchites et catharres. *Presse Médicale*, 22 nov. 1922, p. 1005, n° 93.
- BIEDL et KRAUS. — Experimentelle studien über anaphylaxie. *Wien. Klin. Wochenschrift*, 1909, n° 11, p. 363.
- Experimentelle analyse der anaphylaxie. *Vortragtagung d. freien Verein, f. Microbiol.*, 1909.

- Experimentelle studien über anaphylaxie. 3 Mitt.
Die serumanaphylaxie beim Meerschweinchen.
Wiener Klin. Wochenschrift, 1910, n° 11, p. 385.
- Zür experimentelle analyse der anaph. *Zeitschr. f.
Immunitätsforschung*. Ref. Bd 1, Heft. 8, p. 523.
- BLANCHET. — Contribution à l'étude de l'anaphylaxie. *Thèse Paris*, 1908-1909.
- BORDET. — Mécanisme de l'anaphylaxie. *C. R. Société Biologie*, 1913.
- Anaphylaxie et antianaphylaxie. Paris 1917. Masson, édit.
- BOUCHE et HUSTIN. — Choc vasotrophique. *Mém. à l'Acad. royale de Belgique*, 1919, 1920, 1921.
- Choc sérique léger chez l'homme. *Presse Médicale*, 8 oct. 1921.
- BOUCHUT et BONAFÉ. — Un cas de mort par injection de lait. *Société Médicale des Hôp. de Lyon*, 8 mai 1923.
- BUSSON et KIRCHBAUM. — *Zentr. für Bio.*, 1912.
- LE CALVÉ. — Choc hémoclasique et œdème. *Gazette des Hôpitaux*, déc. 1921, n° 96.
- L'œdème. Masson, 1925.
- CASTAIGNE et RATHERY. — Lésions des reins par injection d'émulsion rénale ou de sérum néphrotoxique. *C. R. Société Biologie*, 17 mai 1902.
- Lésions expérimentales de l'épithélium des tubes contournés. *C. R. Société Biologie*, 17 mai 1902.
- Albuminurie provoquée par absorption de blanc d'œuf. *Journal Médical français*, 1910, p. 706.
- CHAUFFARD. — *Semaine Médicale*, 1896.
- Lésions expérimentales du foie d'origine splénique. *Arch. Méd. expériment.*, mai 1901, p. 321.
- CHIRAY. — Des effets produits sur l'organisme par l'introduction de quelques albumines hétérogènes. *Thèse Paris*, 1906-1907, p. 114.
- CNYRIM. — Zwei Fälle von Ekrankungen nach Anwendung des Diphthériserums. *Deu. Med. Wochen*, 1899, n° 48, p. 898.
- COCA. — Die Ursache des plötzlichen Todes bei intravenöser Injektion artfremder Bultkörper. *Arch. für Anat. und Path. Anat.*, 1909, p. 92-107.

- COURMONT (P.). — De l'anaphylaxie. *Nouveau Traité de Pathologie générale*. Bouchard et Roger, 1912. Masson, édit., t. I, p. 557-654.
- La maladie sérique. In *Nouveau Traité de Médecine*, t. VII, p. 126-140.
- COURTOIS-SUFFIT et DUBOSC. — Un cas de mort par accidents sériques chez un malade atteint de méningite cérébro-spinale à méningocoque et traité par le sérum de Flexner. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 31 déc. 1909.
- CZECZOWSKA (O.). — Zür kenntniss der durch Cytotoxine in Tierkörper erzeugten Verhänderungen. *Ztsch. für Heilkunde*, 1903.
- DALE. — *Journal of Pharmak. and exp. Therapeut.*, 1912, t. IV, p. 167.
- DASTRE et MORAT. — Recherches sur le système nerveux vaso-moteur. Masson, Paris, 1884.
- DEMEL (C.). — Sulle alterazioni anatomo-pathologiche della anafilassi. *Inst. Serotherap. Milan* 1923.
- DOËRR. — Die anaphylaxie, in *Handbuch der Tecknick und methodick der Immunitätsforschung de Kraus et Levaditi*, 1909.
- DOLD. — Anaphylatoxin charakteriesiert durch eigenartige Flockungs-Phase der Serumglobuline. *Deutsch. Med. Woch.*, 1920.
- DOPTER. — Névrites expérimentales par injection de sérums toxiques. *C. R. Société Biologie*, 1901.
- DROUET. — Le choc vasculo-sympathique. Nouvelles considérations sur la pathogénie et le mécanisme des phénomènes de choc. *Journal de Médecine de Paris*, 1921, 10 décembre, p. 634.
- DUMAREST. — Recherches expérimentales sur les propriétés toxiques du sérum sanguin. *Thèse de Lyon*, 1896-1897.
- ELLIS. — The pathological anatomy of bronchialasthma. *The American Journal of Med. Sc.*, 1908, t. CXXXVI, p. 407.
- FENIVISSY et FREUND. — *Zeit. für Immunitat*, 1914.

- FEUILLÉ (E.). — Exodes et stases leucocytaires. *Tribune Médicale*, 7 déc. 1907.
- Leucopathies et Métastases. *Thèse Paris*, 1909.
- — *Société Méd. Hôpitaux Paris*, 28 juillet 1922, 26 octobre 1923.
- Leucopathies et sensibilisation. *Congrès de Dermatologie, Strasbourg*, juillet 1923.
- Ostéopathies et moelle osseuse. *C. R. Société Biologie*, 19 janvier 1924.
- Catharres bronchiques. Scléroses pulmonaires et emphysème d'origine dyscrasique. Influence des leucopathies et de l'anaphylaxie; le rôle du froid. *Revue de Médecine*, 1925, n° 4.
- Scléroses aiguës et scléroses lentes. *C. R. Société Biologie*, tome XLIX, n° 22, 19 juin 1925.
- FIESSINGER. — Histogénèse du processus de cirrhose hépatique. *Thèse Paris*, 1908-1909.
- FIESSINGER et RAVINA. — Intoxication par les moules comestibles. Leur évolution et leurs causes. *Ann. de Méd.*, 1925, n° 3, p. 235.
- FIESSINGER, RAVINA et JOVIN. — Des rapports spléno-hépatiques. *Revue de Médecine*, 1925, p. 457.
- FRAENKEL (A.). — Zür pathologischen anatomie des bronchialosthma. *Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1898, t. XXXV, p. 559.
- FREYBERGER. — Über Lymphdrüenschwellungen bei Diphthérie. *Inaug. Diss.*, Berlin 1898.
- FRIEDBERGER. — Die anaphylaxie in *Spezielle pathologie und therapie von Kraus und Brugch.*, Berlin 1917, vol. 2.
- FRÖLICH. — *Zeit. f. Immunitat*, 1914.
- GAY et SOUTHARD. — Further Studies in anaphylaxis. *Journal of Med. Research*, mai 1907, t. XVI.
- Further Studies in anaphylaxis. On recurrent anaphylaxis and repeated intoxication on Guinea pigs by means of horse serum. *J. of Med. Research*, 1908, t. XVIII.
- Further studies in anaph. The localisation of cell and tissue anaphylactis in the guinea pig with ob-

- ervation on the cause of death in serum intoxication. *J. of Med. Research*, 1908, t. XIX.
- GOUGET et THIBAUD. — Altérations hépatiques consécutives aux injections répétées de divers liquides organiques. *Arch. Med. Exp.*, 1911.
- GROSSMANN. — Die Lungbefund bei der Anaphylaxie. *Wien. Med. Wochenschrift*, oct. 1910, p. 2473.
- GURD et ROBERTS. — Anaphylaxie mortelle par injection préventive de sérum. *Medizinische Klinik*, Berlin, t. XVI, n° 17, 25 av. 1920. Analyse in *Presse Médicale*, 1920.
- HAMBURGER et MORO. — Über die biologischen nachweisbaren Veränderungen des menschlichen Blutes nach Seruminjektion. *Wien-Klin-Wo*, 1903, n° 15.
- GUYEISSE-PELLISSIER. — Recherches expérimentales sur le poumon. *Archives d'Anatomie microscopique*, t. XIX, 1923.
- HANZLIK et KAMER. — *Journal of pharmacol*, 1920.
- HARTUNG. — Die Serumexantheine bei Diphtérie. *Jb. für Kinderh.*, 1896, p. 72.
- HUTINEL et DARRÉ. — Accidents d'anaphylaxie dans la méningite cérébro-spinale. *Journal Médical français*, 1910, 15 septembre, n° 9, p. 384.
- JEZERSKI. — Zür Pathologie des Asthma bronchiale. *Deutsche Arch. f. klin. Med.*, 1906, t. LXXXV, p. 342.
- KNOX, MOSS et BROWN. — Subcutanéous réaction of rabbits to horse serum. *J. of exp. Med.*, 1910, t. XII, p. 562.
- KOPACZEWSKI. — L'Aanaphylaxie. *Ann. de Medecine*, 1920, t. VII, n° 5.
- Anaphylaxie et intoxication. Données récentes sur l'anaphylaxie. *Gaz. Hôp.*, 1923.
- KOSSORVOFF. — Modifications provoquées dans le sang et dans quelques viscères de lapins par l'injection sous-cutanée de sérum antidiphtérique. *Vestnik Obchtchestvenoi hygien.*, Déc. 1895.
- LABORDE. . . *Journal de Physiologie*, 1900, p. 700. De l'alimentation sous-cutanée par les matières albuminoïdes.

- LANGERON. — Pathogénie et traitement de l'accès d'asthme. *Clinique et Laboratoire*, 20 fév. 1925, n° 2, p. 21.
- Les phénomènes de choc, revue critique et expérimentale. *Gaz. des Hôp.*, 1926, pp. 5-11 et pp. 37-42.
- Recherches cliniques et expérimentales sur les phénomènes de choc. *Annales de Méd.*, juillet 1926.
- LAUNOY. . . C. R. *Société Biologie*, 1912, p. 403.
- V. DE LAVERGNE. — Considérations sur la pathogénie des accidents sériques. *Presse Médicale*, 1927, 5 mars.
- LEMAIRE. — Recherches cliniques et expérimentales sur les accidents sérotoxiques. *Thèse Paris*, 1906-1907.
- LEMIERRE, LÉON KINDBERG et LEVESQUE. — Asthme et bronchite muco-membraneuse. A propos d'un cas d'asthme mortel avec autopsie. *Presse Médicale*, 14 juillet 1923, n° 56, p. 613.
- LÉPINE. — Les paralysies du plexus brachial par la sérothérapie antiténatique. *J. Méd. Lyon*, 20 juin 1924.
- LESNÉ. — Etude de la toxicité de quelques humeurs de l'organisme au point de vue expérimental et clinique. *Thèse Paris*, 1899.
- LEVADITI et RAYCHMAN. — Sur l'absorption de protéines anaphylactisantes du sérum par les éléments cellulaires. *C. R. Soc. iBiologie*, 26 juin 1909.
- LINOSSIER et LEMOINE. — Sur les substances précipitantes des albumines. *C. R. Société Biologie*, 1902.
- Sur quelques conditions d'action des sérums précipitants. *C. R. Soc. Biologie*, 15 mars 1902.
- Note sur l'action néphrotoxique des injections de sérums normaux. *C. R. Soc. Biologie*, 25 avril 1903.
- Nephrotoxine et albuminoïdes animales. *Bulletin Académie de Méd.*, 1^{er} avril 1910.
- LÔWIT. — *J. f. Immunitat*, 1918.
- A. LUMIÈRE. — Le problème de l'anaphylaxie. O. Doin Paris, 1924.
- Que vaut la théorie de l'anaphylaxie basée sur l'altérat. fonct. de la sensibilité organique. *Presse Médicale*, 1^{er} sept. 1926.
- A propos de la sensibilisation anaphylactique. *Presse Médicale*, 15 déc. 1926, n° 100, p. 1574.

- A. LUMIÈRE et COUTURIER. — Sur le rôle des centres nerveux dans le choc anaphylactique. *Arch. Internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, t. XXXI, 1926.
- MAC CALLUM. — Mort immédiate chez un enfant après injection préventive de sérum. *The British Medical Journal*, Londres, n° 3071, 8 nov. 1919. Anal. in *Presse Medicale*, 1920.
- MAC KEEN. — Mort subite par injection prophylactique de sérum antidiphthérique. *Boston Medical and Surgical Journal*, 1911, vol. CLXIV, n° 14, 6 avril, p. 503; Analyse in *Presse Medicale*, 9 sept. 1911, n° 72, p. 726.
- MANWARING, A. C. BEATHE et R. W. MAC BRIDE. — Lésions intestinales dans l'anaphylaxie. *The Journ. of Americ. Med. Association Chicago*, t. LXXX, n° 20, 19 mai 1923.
- F. MARCHAND. — Beitrag zur Pathologie und pathologischen Anatomie des Bronchialasthma mit Berücksichtigung der plastischen Bronchitis und der colica mucosa. *Beiträge zur path. Anat. und allg. Pathologie*, 1916, t. VI, p. 251.
- Ein neuer Fall von Asthma bronchiale mit anatomischer untersuchung. *Deut. Arch. für Klin. Mediz.*, 1918, t. CXXVII, p. 184.
- J.-F. MARTIN. — Recherches expérimentales sur l'histogénèse des stades initiaux de la cirrhose hépatique. *Ann. de Méd.*, t. XXX, n° 2, fév. 1927.
- P. MAZEL et J. DECHAUME. — Les paralysies amyotrophiques douloureuses post-sérothérapiques. *J. de Médecine de Lyon*, 20 nov. 1926, p. 551.
- MELTZER. — Bronchialasthma as a phenomenon of anaphylaxis. *Journ. of american. Med. Assoc.*, 1910, n° 55.
- MICHAELIS et OPPENHEIMER. — *Arch. f. Anat. und Physiol.* Physiologie Abth. Supplement, 1902.
- MILIAN. — *Volume des Discussions du II^e Congrès des Dermatologistes et de Syphiligraphes de langue française*, juillet 1923, p. 314.

- *Revue française de Dermatologie et de Vénérologie*, 12 avr. 1926.
- Phénomènes anaphylactiques et phénomènes de choc. *Presse Médicale*, 15 déc. 1926, n° 100, p. 1575.
- MÔNCKEBERG. — *Verhandlungen der deutschen pathologischen gesellschaft. Leipzig*, 1909, cité et analysé dans Marchand.
- MONGEAPE. — *Zeit. f. Immunitat*, 1914.
- MORAX. — L'anaphylaxie. Ses rapports avec l'ophtalmologie, XII, th. *International Congress of Medicine, London*, 1913.
- MORICHAU-BEAUCHANT. — Injection préventive de sérum antitétanique. Accidents paralytiques consécutifs. Mort seize jours après l'injection déchainante. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 oct. 1924.
- NETTER et GENDRON. — Modifications dans la composition du liquide céphalo-rachidien à la suite des injections intrarachidiennes. *C. R. Soc. Biologie*, 1910, p. 409.
- NOBÉCOURT et PAISSEAU. — Lésions rénales chez des lapins qui ont reçu des injections répétées de blanc d'œuf de poule par la voie gastrique ou rectale. *C. R. Soc. Biologie*, 24 juillet 1909.
- NOBÉCOURT et PARRÉ. — Réactions méningées anatomiques et cliniques à la suite de l'injection intrarachidienne de sérum humain. *C. R. Soc. Biologie*, 17 déc. 1910, p. 548.
- R. NOËL. — Recherches histo-physiologiques sur la cellule hépatique des mammifères. *Thèse doctorat ès sciences Nat. Paris*, 1922-1923.
- *Archives d'Anatomie Microscopique*, 19, 153. 1922.
- NOLF. — *Archiv. internationales de physiologie*, 1910.
- OPIE. — *J. of Immunol*, t. IX, juillet 1924, pp. 231, 255, 259.
- OTTO. — Das Theobald Smith'sche Phänomen der Serum-überempfindlichkeit. *Leuthold Gedenkschrift*, 1906.
- PARDI. — (*Spérimentale*, 1915.)
- PASTEUR, VALLERY-RADOT, Pierre BLAMOUTIER, F. CLAUDE, P. GIROUD. — L'Eosinophilie dans les états anaphylactiques. *P. Méd.*, 22 déc. 1926.

- PEHU et BERTOYE. — Sur un cas de mort par séro-anaphylaxie. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 août 1921, n° 38, p. 1111.
- PEHU et Paul DURAND. — Sur un cas de phénomène d'Arthus gangréneux après injection de sérum antidiph-térique. *Soc. Méd. Hôp. de Lyon*, 6 mai 1919.
- Recherches cliniques sur les phénomènes observés au cours des réinjections sériques. *Ann. de Médec.*, 1920, n° 3, p. 196-225.
- PENTIMALLI. — Intoxication protéique chronique et anémies ou leucémies expérimentales. *Riforma Medica*, tome XI, n° 35, 1^{er} sept. 1924.
- PESCI. — Recherches sur la théorie de l'anaphylaxie. *Journ. de Physiologie et Pathologie générale*, n° 2, 1921.
- Anaphylaxie et phénomènes anaphylactoïdes. *Journ. de Physiologie et de Pathologie générale*, n° 2, 1921.
- Forme anafillatich. *Institut sérothérapique de Milan*, 2^e édit., 1922.
- PETIT. — Les névrites post-sérothérapiques. *Thèse Nancy*, 1925-1926.
- PFEIFFER. — *Wien. Klin. Wo.*, 1905, n° 18.
- VON PRIQUET et SCHICK. — *Die Serumkrankheit*. Wien, 1907.
- POIX. — Recherches critiques sur le sérum antidiph-térique. *Thèse Paris*, 1896.
- POLETTINI. — *Pathologica*, 1918.
- POLICARD. — Faits et hypothèses concernant le revêtement des alvéoles pulmonaires. *Société Médicale des Hô-pitaux de Lyon*, 26 etc. 1926.
- De la nature du revêtement des alvéoles pulmo-naires des mammifères. *Bulletin d'Histologie*, sept.-oct. 1926.
- POLLET. — Les polynévrites post-sérothérapiques. *Gaz. des Hôp.*, 26 avr., 1^{er} mai 1924.
- RACHMANOW. — Lésions nerveuses dans l'anaphylaxie vermineuse et sérique. *C. R. Société Biologie*, 1913, 25 octobre, p. 317.

RIBIERRE. — In *Presse Medicale*, 31 mars 1920, p. 174.

Ch. RICHET. — Etude sur la crépitine. *Ann. Inst. Pasteur*, oct. 1909, n° 10, p. 745.

— Nouvelles expériences sur la crépitine et l'actinocongestine. Anaphylaxie et immunité. *Ann. Inst. Pasteur*, 1910, p. 609.

— Anaphylaxie. Fél. Alcan, édit., Paris, 1923.

Ch. RICHET FILS. — Etude clinique et expérimentale des entérites. *Thèse Paris*, 1912.

ROGER et JOSUÉ. — Influence des injections sous-cutanées de sérum normal et thérapeutique sur la moelle osseuse. *C. R. Soc. Biologie*, 1897. Semaine Médicale, 1897.

ROSENAU et ANDERSON. — A study of the cause of sudden death following the injection of horse serum. *Hyg. Labor. Bull. Washington*, n° 29, avr. 1906, p. 95.

— Further studies upon anaphylaxis. *Jour. of Med. Research*, 1908, vol. XIX.

ROSTOCKI. — *Verhandlungen der physiol. medic. gesellschaft zur Würzburg*, N. F. Bd 35.

SACERDOTTI. — *Arch. per le Sc. Med.*, 1911.

SCHLECHT et SCHWENKER. — Sur l'anaphylaxie locale des bronches et du poumon que l'on observe chez le cobaye en état d'anaphylaxie. *Arch. für experimentelle Pathologie und Pharmak.*, t. LXVIII, fasc. 3, 9 mai 1912, pp. 163-170.

— Über die bezichungen der Eosinophile zur Anaphylaxie. *Deut. Arch. für Klin. Med.*, 1913, p. 407.

SCHMIDT et DOLD. — Anaphylatoxin charakterisiert durch eine eigenartige Flockung-Phase der serum-globuline. *Arch. für Hyg.*, 1920.

SCHULTZ W. M. — Physiological studies in A. The reaction of smooth muscle of guinea pig sensitized with horse serum. *The Journ. of Pharmak. and exp. Therapeut.*, 1910, I, p. 549.

SEMMOLA. . . *Riforma Medica*, 1894, X, pt. 4 p. 338.

SICARD et SALIN. — Réactions méningées consécutives aux injections arachnéidiennes lombaires de sérum de

- cheval et de sérum artificiel. *C. R. Soc. Biologie*, 19 mars 1910.
- *Journal de Paris*, 2 avr. 1910.
- Histologie des réactions méningées aseptiques provoquées chez l'homme. *C. R. Soc. Biologie*, 25 juin 1910.
- Réactions méningées après sérothérapie rachidienne. *Congrès Français de Médecine*, oct. 1910.
- La méningite sérique. *Journal Méd. Français*, 25 juin 1911, p. 253.
- SOLLMANN et BROWN. — Experiment on the effects of injection of egg albumen and some other proteides. *The Journ. of experiment. Med.*, 1902, 17 mars, t. VI, n° 3.
- SPASSITCH. — Etude expérimentale de l'anaphylaxie digestive chez le cobaye. *Thèse Lyon*, 1926.
- THOMAS (A.). — Névrite post-sérothérapique. *Presse Méd.*, 18 janv. 1925.
- TINEL, GARRELON, SANTENOISE. — Vago-sympathique et choc anaphylactique. *Journ. Méd. Français*, mars 1922, pp. 106-111.
- Vago-sympathique, anaphylaxie et intoxication. *Presse Méd.*, 7 avr. 1923, pp. 323-325.
- UHLENHUT et HOENDEL. — Uber nekrotisierende Wirkung normaler sera, speciell der Rinderserums. *Z. f. Imm.*, t. III, 1909, p. 284.
- VERNET (Maurice). — Sensibilisation anaphylactique. Asthme et coryza spasmodique. Pathogénie et traitement. Collect. des Monog. O. R. L. internat, n° 17. *Presse Universitaire de France*, Paris.
- Mécanisme et traitement des manifestations anaphylactiques. La sensibilisation. Réponse à M. Lumière. *P. Méd.*, 13 nov. 1926.
- VON DUNGEN. — Die Antikörper. Iena. Fischer, 1903.
- VON PIERKOWSKI. — Zür syphilis infection eines Pferdes. *Berl. Med. Gesellschaft*, 7 déc. 1901.
- DE WAELE. — Sur l'intervention prépondérante du nerf vague dans les symptômes respiratoires et circula-

toires du choc anaphylactique. *Bull. Acad. Royale de Belgique*, Série IV, t. XXIX, n° 3, séance du 26 avril 1919.

— Dilatation pulmonaire aiguë du cobaye. *Arch. Int. Physiol.*, 1921.

WASSERMANN et CITRON. — Die locale Immunität der Gevebe und ihre praktische Wichtigkeit. *Deut. Med. Wo.*, 1905, p. 573.

WAUGHAN. — *J. American. Med. Association*, 1909.

WEHL (Ho. G.). — Experimental cirrhosis of the liver in chronic albumine intoxication. *Transac. of the Chicago, Path. Soc.*, 1903.

WEICHHARDT. — Uber anaphylaxie, 1910. Würzbûrg. Abh.

WEILL. — *J. of. Med. Research*, 1913.

WEILL-HALLÉ et LEMAIRE. — Séro-anaphylaxie clinique et expérimentale. *Sem. Médicale*, 15 sept. 1909, p. 433.

WEINBERT et SEGUIN. — Anaphylaxie et éosinophilie. *C. R. Soc. Biologie*, 1914, p. 585.

WEISS (O.). — *Arch. f. d. ge. Physiol.*, 1898, p. 215, p. 348.

WERIGO. — Sur la cause et le mécanisme de l'anaphylaxie d'après les expériences de Melik-Megrabow. *C. R. Soc. Biologie*, 1916.

WEISS. . . *Centr. f. allgem. Pathol.*, 1912.

WIDAL (F.), ABRAMI, BRISSAUD. — Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique. Signification de l'hémoclasie. *Presse Méd.*, 3 avr. 1920, n° 19, p. 181.

— De l'Antianaphylaxie. *Rapport au XV^e Congrès français de Méd.*, Strasbourg, oct. 1921.

WIDAL (F.), LREMOYEZ, ABRAMI, BRISSAUD et JOLTRAIN. — Les phénomènes d'ordre anaphylactique dans l'asthme, la crise hémoclasique initiale. *Presse Méd.*, 11 juillet 1914.

WIDAL (F.) et ROSTAINE. — Pathogénie des accidents sériques. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 26 mai 1905.

WISSMANN. — The action of the diptheria antitoxine upon the kidneys. *Med. Record.*, 14 sept. 1895.

WRIGHT. — *Virchow's Archiv.* bd CLXXXVI.

ZAGARI E CALABRÈSE. — Ricerche cliniche e sperimentale sulla tossina ed antitossina difterica. *La Riforma Medica*, 1895, t. I, p. 535.

ZIELEZINGER. — Einige Fälle von Exanthenen nach Behandlung mit Diphtherieheilserum. *Deutsche Med. Woch.* 1895, p. 575.

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
<i>Première Partie.</i> — Etude générale des lésions anatomopathologiques dans les réactions anaphylactiques et au cours des injections répétées d'albuminoïdes	13
Chapitre Premier. — Physiologie pathologique..	15
Chapitre II. — Anatomie pathologique dans le choc anaphylactique	39
Chapitre III. — Lésions anatomiques dans la ma- ladie sérique et les injections répétées d'alu- minoïdes	67
Chapitre IV. — Cas mortels d'accidents anaphyla- ctiques avec autopsie chez l'homme.....	99
<i>Deuxième Partie.</i> — Recherches expérimentales .	109
Chapitre I. — Technique expérimentale	111
Chapitre II. — Lésions hépatiques dans l'anaphy- laxie et au cours des injections répétées d'alu- minoïdes	115
Chapitre III. — Effets des réactions anaphylacti- ques et des injections répétées d'albuminoïdes sur le rein	141

Chapitre IV. — Effet des réactions anaphylactiques et des injections répétées d'albuminoïdes sur la muqueuse intestinale	143
Chapitre V. -- Lésions pulmonaires dans les réac- tions anaphylactiques et les chocs répétés par voie intraveineuse	145
Observations	155
Conclusions	197
Bibliographie	201
